Aus dem Institut für Toxikologie der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. med. H. Remmer

DIE KINETIK VON CYCLOBARBITAL BEIM MENSCHEN UND DEREN BEEINFLUSSUNG DURCH NEURO- UND PSYCHOPHARMAKA

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

dem Fachbereich Theoretische Medizin
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Heinrich Johannes Jerg
aus Rißtissen

1978

Aus dem Institut für Toxikologie der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. med. H. Remmer

DIE KINETIK VON CYCLOBARBITAL BEIM MENSCHEN UND DEREN BEEINFLUSSUNG DURCH NEURO- UND PSYCHOPHARMAKA

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

dem Fachbereich Theoretische Medizin
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Heinrich Johannes Jerg
aus Rißtissen

1978

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Dekan: Prof. Dr. med. H. J. Mallach
1. Berichterstatter: Prof. Dr. rer. nat. Dr. med. U. Breyer-Pfaff
(Prof. Dr. med. H. Remmer)
2. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. V. Hempel

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
1.	EINLEITUNG	1
1.1.	Aufgabenstellung	7
2.	MATERIAL UND METHODEN	8
2.1.	Arzneimittel und Chemikalien	8
2.2.	Geräte und Glaswaren	9
2.3.	Behandlungsschemata für die einzelnen Versuchsgruppen	9
2.3.1.	Versuchsgruppen	9
2.3.2.	Gabe von Cyclobarbital und Alkohol	10
2.3.3.	Blutentnahme	11
2.4.	Blutalkoholkonzentrationsbestimmung	11
2.5.	Cyclobarbital-Bestimmung	12
2.5.1.	Extraktion der Plasmaproben	12
2.5.2.	Standardlösungen	12
2.5.3.	Dünnschichtchromatographie	14
2.5.4.	Auswertung der Meßergebnisse	16
2.5.5.	Wiedergewinnungsversuche	17
2.6.	Statistik	17
3.	ERGEBNISSE	18
3.1.	Voruntersuchungen	18
3.1.1.	Versuche zur Modifizierung der Methode	18
3.1.2.	Wiedergewinnungsversuche mit Cyclobarbital und Cyclopal aus dem Plasma	22
3.2.	Kinetik von Cyclobarbital	23
3.2.1.	Untersuchung an freiwilligen Versuchspersonen	23
3.2.2.	Wiederholte Messungen an einigen freiwilligen Versuchspersonen	26
3.2.3.	Untersuchungen an freiwilligen Versuchspersonen, die zusätzlich unter akuter Alkoholeinwirkung standen	28
3.2.4.	Untersuchungen an chronischen Alkoholikern	29

Seite

3.2.5. Untersuchungen an Patienten vor und während einer Carbamazepin-Therapie 30

3.2.6. Untersuchungen an Patienten während längerer Perazin-Behandlung 32

3.2.7. Untersuchungen bei Patienten, welche mit verschiedenen enzym-induzierenden Medikamenten behandelt wurden 34

4. DISKUSSION 37

5. ZUSAMMENFASSUNG 45

6. ANHANG 47

6.1. Abkürzungen 47

6.2. Medikamente 47

6.3. Klinische Daten der Patienten 50

6.3.1. Chronische Alkoholiker 50

6.3.2. Epileptische oder neurologische Patienten 51

6.3.3. Patienten unter einer Taxilan-Behandlung 54

6.3.4. Patienten, die mit Induktoren behandelt wurden 55

7. LITERATURVERZEICHNIS 57

1. EINLEITUNG

Zur Beurteilung der biologischen Wirkung eines Pharmakons ist die Kenntnis der Pharmakodynamik, d.h. die Kenntnis der Wechselwirkung zwischen Pharmaka und Bestandteilen des biologischen Systems und den hierdurch bedingten Änderungen von Funktionen des biologischen Systems, Voraussetzung.

Die Pharmakokinetik einer Substanz, d.h. Resorption, Verteilung, Metabolisierung und Elimination bestimmen jedoch, wie lange und in welcher Konzentration die Substanz am Wirkort verhanden ist. Handelt es sich um eine gut resorbierte Substanz, die sich schnell gleichmäßig im Organismus verteilt und kaum unverändert ausgeschieden wird, so wird unterschiedliche Biotransformation zur Hauptursache für interindividuelle Unterschiede im kinetischen Verhalten. Die chemischen Umwandlungen von Fremdstoffen haben daher große Aufmerksamkeit gefunden und werden zunehmend untersucht, unter anderem mit dem Ziel, die rationale Basis für die Arzneimitteltherapie zu verbreitern.

Dem Organismus stehen mehrere Reaktionsformen zur Verfügung, die in zwei Hauptgruppen unterteilt werden können.

a) Transformationsreaktionen: Hierzu zählen die Oxidationen, Reduktionen und Hydrolyse-Reaktionen.
b) Konjugationsreaktionen: Man unterscheidet hierbei die Glucuronsäurekonjugation, die Hippursäuresynthese, die Mercaptursäuresynthese, die Methylierung, die Acetylierung und die Sulfatierung.

Konjugationsreaktionen können primär - bei Stoffen mit funktionellen Gruppen - ablaufen, meistens jedoch schließen sie sich einer Transformationsreaktion an.

Bei der Metabolisierung von Arzneimitteln und Fremdstoffen im menschlichen Organismus wird am weitaus häufigsten folgender Weg beschritten: Einer enzymatisch katalysierten Oxidation schließt sich eine Glucuronidierung an. Dadurch werden die meist lipophilen Stoffe wasserlöslich und können über die Niere eliminiert werden. Die oxidierenden Enzyme bzw. Enzymsysteme, deren Aktivität durch zahlreiche Parameter wie Art, Alter, Geschlecht, genetische Disposition, Ernährung, Vorbelastung etc. beeinflußt werden, wurden vor allem in der Leber gefunden. Jedoch zeigen auch andere Organe - Nieren, Lunge, Darmepithel, Haut und Placenta - entsprechende enzymatische Aktivitäten.

Durch elektronenmikroskopische Untersuchungen konnten Zellbereiche mit verschiedenartigen Strukturen sichtbar gemacht werden, und durch verfeinerte Methoden der fraktionierten Zentrifugation nach Homogenisierung der Zelle gelang es, die Bruchstücke des glatten endoplasmatischen Reticulums in der sogenannten Mikrosomenfraktion zu isolieren. In diesen Zellstrukturen beschrieben BRODIE et al. (1958) und AXELROD (1960) zum ersten Mal arzneimitteloxidierende Enzyme. Spätere Untersuchungen bestätigten, daß in den Membranen des glatten oder agranulären endoplasmatischen Reticulums zahlreiche Enzyme eingebettet sind.

Bei den oxidierenden Enzymen unterscheidet man die Oxidasen - Oxidation durch Entzug von Wasserstoff bzw. Elektronen - und die Oxygenasen. Diese bewirken eine Oxidation durch Inkorporation von Sauerstoff in das zu oxidierende Substrat. Bei dem Metabolismus von Pharmaka und anderen Fremdsubstanzen in der Säugerzelle kommt den Monooxygenasen eine überragende Bedeutung zu. Dabei wird nur ein Atom des

Sauerstoffmoleküls eingebaut, während das andere zu H_2O reduziert wird. Allerdings verläuft diese Reaktion nur bei Anwesenheit von einem Elektronen-Donator, meist reduziertem Nikotinamid-adenin-dinucleotidphosphat ($NADPH_2$) (ESTABROOK et al., 1968). Aufgrund dieser Eigenschaft werden die Monooxygenasen auch als "gemischt-funktionelle Oxygenasen" ("mixed function oxygenases") bezeichnet. Hierbei handelt es sich um Hämoproteine, die nach Reaktion mit CO ein Absorptionsmaximum bei 450 nm haben und daher auch Cytochrom P-450 genannt werden (KLINGENBERG et al., 1958). Außer den oben genannten Aktivitäten in der Leber wurde dieses Enzymsystem bisher auch, jedoch in wesentlich geringerer Menge, in der Niere, der Lunge, im Darm und in der Nebennierenrinde nachgewiesen.

Allgemein läßt sich die katalysierte Reaktion folgendermaßen formulieren:

$$R\text{-}H + (NADPH + H^+) + O_2 \longrightarrow R\text{-}OH + NADP^+ + H_2O$$

Auffallend ist, daß dem Cytochrom-P-450-abhängigen Monooxygenasensystem der Hepatocyten die Substratspezifität fast völlig fehlt. So katalysiert das Cytochrom-P-450-haltige Enzymsystem so weitverbreitete Stoffwechselreaktionen wie die aliphatische und aromatische Hydroxylierung, die Epoxidierung olefinischer und aromatischer Doppelbindungen, die oxidative Desalkylierung von N-, O-, und S- Alkylverbindungen, die oxidative Desaminierung und die Oxidation von Thioäthern und Aminen zu Sulfoxiden bzw. Hydroxylaminen. Diese Unspezifität ist pharmakologisch bedeutend, da fast alle Fremdstoffe dadurch metabolisiert und somit ausscheidungsfähig gemacht werden können.

Daraus, daß die meisten Fremdstoffe in der Leber durch ein Enzym, die Cytochrom-P-450-haltige Monooxygenase, metabolisiert werden, erklärt sich auch die Tatsache, daß bei gleichzeitiger Gabe von zwei oder mehreren Pharmaka infolge Konkurrenz um das Enzym der Metabolismus der Substanzen langsamer ablaufen kann, als wenn sie einzeln gegeben werden. So führt die gleichzeitige Gabe von Dicumarol und Phenytoin in Dosen, die für sich allein unschädlich sind, zur Phenytoin-Intoxikation (HANSEN et al., 1966); aus der kombinierten Gabe von Phenylbutazon und Tolbutamid kann eine Hypoglykämie resultieren (CHRISTENSEN et al., 1963).

Ein praktisch wichtiger Hemmstoff des Arzneimittelabbaus ist der Alkohol, wenn er in höheren Dosen aufgenommen wird (SCHÜPPEL, 1969a, b).

Auch der umgekehrte Vorgang, nämlich die Beschleunigung des Metabolismus eines Fremdstoffes durch Vorbehandlung mit einem anderen, infolge Steigerung der Enzymaktivität, spielt in der klinischen Pharmakologie eine große Rolle. Kommt diese Steigerung durch einen Anstieg der Enzymmenge zustande, so wird sie als Induktion bezeichnet (REMMER, 1972). Als Prototyp eines Induktors kann das Phenobarbital bezeichnet werden. Heute sind bereits über 200 Verbindungen bekannt, die im Tierversuch zu einer Erhöhung der Cytochrom-P-450-haltigen Monooxygenaseaktivität führen (MANNERING, 1968). Bemerkenswert ist dabei, daß diese Substanzen keine Gemeinsamkeiten hinsichtlich ihrer Struktur oder pharmakologischen Wirkung haben, jedoch haben sie alle lipophilen Charakter und können sich deshalb im endoplasmatischen Reticulum der Zelle anreichern. Es ist heute noch nicht möglich, theoretische Voraussagen über die Möglichkeit einer Enzyminduktion eines Pharmakons zu machen.

Elektronenmikroskopisch konnte nach Enzyminduktion eine gewaltige Proliferation des glatten endoplasmatischen Reticulums der Leberparenchymzelle sichtbar gemacht werden. Dabei vergrößerten sich die Hepatocyten und die ganze Leber um circa 10-20 %. In der Rattenleber stieg der Gehalt von Cytochrom P-450 von 1 % auf 4-5 % der Leberproteine an.

Für die Praxis von großer Bedeutung ist die Enzyminduktion auch in folgender Hinsicht: Die Gabe eines Arzneimittels kann seine eigene Abbaugeschwindigkeit erhöhen (pharmakologische Toleranzentwicklung z.B. nach Barbituratabusus); ebenso wird die Wirksamkeit eines später verabreichten Arzneimittels infolge Beschleunigung seiner Oxidation vermindert (B.: Zusätzliche Behandlung mit Barbituraten oder chronische Äthanolzufuhr fördern den Abbau der oralen Anticoagulantien, was zu einer unzureichenden Thromboseprophylaxe führt.). Ferner hat die Enzyminduktion der Cytochrom-P-450-abhängigen Monooxygenasen auch Auswirkungen auf körpereigene Stoffe und lebenswichtige Wirkstoffe. Zum Beispiel wird der Abbau von Bilirubin und Östradiol durch Phenobarbital, der von Cortisol und Vitamin D durch Phenytoin infolge Enzyminduktion beschleunigt.

Bereits vor 40 Jahren wurde das Prinzip der Dünnschicht-Chromatographie (DC) von ISMAILOV und SCHRAIBER beschrieben. Wie bei allen chromatographischen Trennungen wandert auch hier eine mobile Phase über eine stationäre Phase und transportiert dabei mehrere Substanzen mit verschiedenen Geschwindigkeiten in der Fließrichtung.

Erst 1958 - durch die Arbeiten von Stahl - erlangte die DC das verdiente wissenschaftliche Interesse und fand bereits einige Jahre später ihre

Anerkennung als offizielle Standardmethode. Dieser Aufschwung der DC wurde durch eine Standardisierung der Methode hinsichtlich Schichtdicke, Format und Herstellungsverfahren der Platten (ab 1965 vorbeschichtete Platten handelsüblich), durch Entwicklung eines vielseitig verwendbaren Sorptionsmittels (Kieselgel-G) und durch die Ermittlung der Anwendungsbreite der Methode erreicht. Nicht zu vergessen ist jedoch auch die apparative Weiterentwicklung. Durch die Entwicklung eines Zusatzgerätes zum Spektralphotometer wurde die direkte quantitative Auswertung von Remissionsspektren der einzelnen Flecke auf dem Chromatogramm ermöglicht. Dadurch konnte gegenüber der früher verwendeten Elutionstechnik die Empfindlichkeit der Messungen um den Faktor 10 - 30 erhöht werden (KLAUS, 1967).

Die Ursache für die zunehmende Verwendung der DC liegt vor allem auch darin begründet, daß die Trennmethode einfach zu handhaben ist, die Auftrennung relativ schnell vonstatten geht, die Anwendbarkeit auf die verschiedensten Substanzgemische gegeben ist und es sich dazu auch noch um eine relativ wirtschaftliche Methode handelt. Zahlreiche Arbeiten in den Folgejahren bewiesen, daß sich die DC als mikroanalytisches und mikropräparatives Trennverfahren bestens bewährt hat.

Daher führte ich auch in der vorliegenden Arbeit die Cyclobarbitalbestimmungen mit Hilfe der DC aus. Die Auswertung der Chromatogramme erfolgte durch Absorptionsmessung in Remission im UV-Bereich. Die hier ausgearbeitete Methode ist eine Modifikation des von BREYER und VILLUMSEN (1975) beschriebenen Verfahrens zur Barbituratbestimmung im Plasma.

1.1. Aufgabenstellung

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit Untersuchungen zur Kinetik von Cyclobarbital (CB) beim Menschen. Dazu war es notwendig, ein einfaches Verfahren zu entwickeln, um die erforderlichen Plasmaspiegelbestimmungen ausreichend exakt durchzuführen.

Neben der Erforschung der Kinetik von CB anhand von Plasmaspiegelbestimmungen an gesunden freiwilligen Versuchspersonen interessierte vor allem auch die Frage, ob eine Beeinflussung der Kinetik - möglicherweise über eine Induktion der Cytochrom-P-450-Monooxygenasen - durch andere Pharmaka oder Fremdstoffe nachweisbar ist.

Deshalb wurden weitere Untersuchungen an folgenden Patientengruppen durchgeführt:

a) Patienten, die zusätzlich längere Zeit mit Perazin (Taxilan^{R}) behandelt wurden;
b) Patienten vor und während einer unterschiedlich langen Carbamazepin (Tegretal^{R}) - Behandlung;
c) Patienten, die wegen eines chronischen Alkoholismus in Behandlung waren.

Ferner wurden Messungen an einer Gruppe von freiwilligen gesunden Versuchspersonen vorgenommen, die während der Versuchsdauer unter akuter Alkoholeinwirkung standen. Wiederholte Untersuchungen an einigen Versuchspersonen dienten zur Absicherung der Methodik und zur Validierung der Ergebnisse. Als Meßverfahren wurde die DC eingesetzt.

2. MATERIAL UND METHODEN

2.1. Arzneimittel und Chemikalien

Verwendet wurden folgende Substanzen:

- als Arzneimittel

  Cyclobarbital-Ca (Phanodorm^{R}, Bayer Leverkusen), für die Wiedergewinnungsversuche als freie Säure

  Carbamazepin (Tegretal^{R}, Ciba-Geigy GmbH, Wehr)

  Perazin (Taxilan^{R}, Chemische Fabrik Promonta GmbH, Hamburg)

- als Chemikalien

  Cyclopal (Cyclopal^{R}, Siegfried GmbH, chemisch pharmazeutische Fabrik, Säckingen/Baden)

  Diisopropyläther, welcher über NaOH-Plätzchen aufbewahrt wurde. Von Zeit zu Zeit wurde er auf Peroxidfreiheit durch Ausschütteln mit angesäuerter KJ-Lösung geprüft.

  0,02 M Boratpuffer (Na-Borat/HCl) pH 9,0
  Herstellung des Boratpuffers:
  12,404 g H_3BO_3 wurden mit 100 ml 1 n Natronlauge und Aqua bidest. auf 1 l aufgefüllt und mit 0,1 n HCl mit Hilfe eines pH-Meters auf pH 9,0 gebracht. Anschließend wurde der Puffer mit Aqua bidest. 1 : 10 verdünnt.

  Dichloräthan

  Chloroform

  Isopropanol

  Die drei letztgenannten Chemikalien waren chemisch rein; alle weiteren verwendeten Chemikalien waren analysenrein. Sämtliche Lösungsmittel wurden vor Gebrauch destilliert.

2.2. Geräte und Glaswaren

Chromatogramm-Spektral-Photometer M4 QIII in Verbindung mit Spektral-Photometer PMQII (Zeiss, Oberkochen) und Potentiometerschreiber Servogor^{R} S (Metrawatt, Nürnberg)
Chromatographie-Tröge mit Flachboden (Camag, Muttenz, Schweiz)
DC-Fertigplatten Kieselgel 60 ohne Fluoreszenzindikator, 20 x 20 cm, 0,25 mm Schichtdicke (Merck)
Mikropipetten (intra MARK^{R}, Brand)
Konstriktionspipetten (H.E. Pedersen, Denmark)

2.3. Behandlungsschemata für die einzelnen Versuchsgruppen

2.3.1. Versuchsgruppen

Es wurden insgesamt 6 Versuchsgruppen gebildet:

1) Gesunde freiwillige Versuchspersonen (Tab. 3)
2) Gesunde freiwillige Versuchspersonen, die zusätzlich unter akutem Alkoholeinfluß standen (Tab. 5 + 6)
3) Chronische Alkoholiker während der Entwöhnungskur (Tab. 7)
4) Patienten vor und während einer Carbamazepin-Behandlung (Tab. 8)
5) Patienten unter Perazin-Behandlung (Tab. 9)
6) Patienten, die mit verschiedenen enzyminduzierenden Medikamenten behandelt wurden (Tab. 10)

Die Patienten der Gruppe 3 und 5 waren Kranke der Psychiatrischen Universitätsklinik Tübingen; die Patienten der Gruppe 4 und 6 wurden stationär in der Neurologischen Universitätsklinik Tübingen behandelt.

2.3.2. Gabe von Cyclobarbital und Alkohol

Die freiwilligen Versuchspersonen und Patienten bekamen abends 1 Tablette Phanodorm^{R} (200 mg Cyclobarbital-Ca) zur oralen Einnahme. Am nächsten und übernächsten Tag wurde insgesamt 4- bis 6mal 10 bis 20 ml Blut abgenommen, sodaß zwischen 8 und 40 Stunden nach der Tabletten-Einnahme 4 bis 6 Proben von jeder Person zur Verfügung standen (siehe 2.3.3.).

Die nötige Alkoholmenge für die Personen der Versuchsgruppe 2) wurde für jede einzelne Versuchsperson nach folgender Formel von WIDMARK errechnet: $A = c \cdot p \cdot r$ (SCHWERD, 1969), wobei A die zugeführte Alkoholmenge in g, c die Blutalkoholkonzentration in mg/g, p das Körpergewicht in kg und r ein Reduktionsfaktor (m = 0,6, w = 0,5, forensisch), bedeutet. An alkoholischen Getränken erhielten die Versuchspersonen Wein zu trinken; wobei von einem Alkoholgehalt von 8 % ausgegangen wurde. Die berechnete Alkoholmenge wurde innerhalb von zwei Stunden getrunken. Circa 45 min danach wurde dann die 1. Blutabnahme durchgeführt und zugleich die Tablette Phanodorm^{R} (200 mg CB-Ca) eingenommen. Am nächsten Morgen erfolgte dann die 2. Blutabnahme. Sie entsprach der 1. Abnahme für die CB-Messung, und danach bekamen dann die Versuchspersonen erneut Wein zu trinken. Dabei wurde für die Berechnung der Alkoholmenge ein stündlicher Abbau von 0,15 $g \cdot l^{-1}$ (0,10 - 0,24 $g \cdot l^{-1}$ SCHWERD, 1969) angenommen. Tagsüber wurde dann jeweils dem Abbau entsprechend kontinuierlich Wein getrunken. Die Alkoholzufuhr wurde bis zum Versuchsende am 2. Tag mittags beibehalten.

2.3.3. Blutentnahme

Es wurden jeweils 10 ml Blut am 1. Tag und 20 ml bzw. ebenfalls 10 ml Blut am 2. Tage nach der Tabletteneinnahme aus der oberflächlichen Armvene mit einer Spritze entnommen. Um möglichst zeitlich gleichmäßige Werte zu erhalten, wurden die Entnahmen am 1. Tag frühmorgens, mittags und spätabends und am 2. Tag frühmorgens und mittags durchgeführt. Zu je 10 ml Blut gab man mit einer Eppendorf-Pipette 0,1 ml Na-Heparinat und zentrifugierte anschließend nach einmaligem vorsichtigen Umschütten 12 min bei 3500 U/min. Mit Pasteurpipetten wurde das überstehende Plasma in Polystyrolröhrchen einpipettiert und bei - 20° C eingefroren oder es wurde gleich die Extraktion durchgeführt. Blut von Patienten wurde in Röhrchen mit Ammoniumheparinat entnommen und frisch zentrifugiert.

Für die Blutalkoholkonzentrations-Bestimmungen wurden 1 - 2 ml Blut zusätzlich abgenommen. Ferner wurde eine weitere Blutentnahme vor Tabletteneinnahme vorgenommen. Das Blut ließ man gerinnen, zentrifugierte anschließend ebenfalls 12 min bei 3500 U/min und fror das abpipettierte Serum ebenfalls bei - 20° C ein.

2.4. Blutalkoholkonzentrationsbestimmung

Die Blutalkoholkonzentrations-Bestimmungen wurden am Gerichtsmedizinischen Institut der Universität Tübingen durchgeführt. Es handelte sich dabei um die auch routinemäßig durchgeführten Messungen aus der Gasphase mit einem Gaschromatographen und angeschlossenem Integrator-Rechner. Aus jeweils

0,1 ml Serum wurden Doppelbestimmungen gemacht. Wichen die Werte um mehr als 10 % voneinander ab, bestimmte man weitere Werte; ansonsten wurde das arithmetische Mittel der beiden Messungen errechnet.

2.5. Cyclobarbital-Bestimmung

2.5.1. Extraktion der Plasmaproben

Mittels Eppendorf-Pipetten wurden aus den gut durchgemischten Plasma-Proben 1 bzw. 2 (vom 2. Tag) ml Plasma in ein Zentrifugenglas einpipettiert und je ml Plasma 0,1 ml 1 M KH_2PO_4 (Eppendorf-Pipette) zugegeben. Dazu gab man mittels Konstriktionspipetten 100 µl des internen Standards (≙ 2 µg Cyp). Mit einer Pipette wurde noch 2,7 ml Diisopropyläther dazugegeben und das ganze vorsichtig, jedoch kräftig 3 min mit dem Mixer durchgeschüttelt. Bei der sich anschließenden Zentrifugation von 3 min Dauer bei 2800 U/min trat meistens eine völlige Trennung der beiden Phasen ein. War das nicht der Fall, so wurde erneut 6 bzw. 12 min zentrifugiert, diesmal bei 3500 U/min. Mit einer Pasteur-Pipette wurde die Ätherphase in ein 3-ml-Zentrifugenglas mit NS 10 und konischem Boden übergeführt und unter Stickstoff eingedampft. Um den Extrakt in der Spitze zu konzentrieren, spülte man die Innenseite der Schliffgläser mit 0,2 ml Diisopropyläther ab und dampfte erneut unter Stickstoff ein.

2.5.2. Standardlösungen

Es wurde eine Stammlösung von 1 mg/ml Cyp in DCÄ hergestellt. Dazu wurden von dem Barbiturat

mittels Feinwaage in ein 12-ml-Zentrifugenglas mit NS 14,5 circa 2 mg des Barbiturates eingewogen und die nötige Menge DCÄ unter Kontrolle auf einer elektronischen Waage zugefügt; dabei mußte das spezifische Gewicht von DCÄ von 1,25 berücksichtigt werden. Die Stammlösung wurde maximal 2 Monate lang im Kühlschrank aufbewahrt und verwendet.

Von der Stammlösung des Cyclopals (1 mg/ml) wurde mit einer Konstriktionspipette 100 µl entnommen, in ein Zentrifugenglas einpipettiert und anschließend unter N_2-Gas eingedampft. Der Rückstand wurde in 4,5 ml 0,02 M Boratpuffer gelöst, dreimal circa 1 min geschüttelt und anschließend in 1-cm-Quarzküvetten am Spektralphotometer vermessen.

Aus der Differenz der Extinktionswerte bei 240 und 260 nm (Spaltbreite 0,08 mm) wurde die Konzentration an Cyp nach der Formel

$$c_x = \frac{\Delta E}{0,61} \cdot 20\ \mu g/ml$$

entnommen und die Menge an Boratpuffer ΔV ermittelt, die noch zugesetzt werden mußte, um 20 µg/ml zu erreichen

$$\Delta V = 4,5\ \left(\frac{\Delta E}{0,61} - 1 \right).$$

Durch dieses Verfahren wurde der interne Standard genau auf 20 µg/ml eingestellt, was durch eine erneute Messung bestätigt wurde ($\Delta E_{240-260} = 0,61$).

Für die Wiedergewinnungsversuche wurde eine Lösung von 20 µg/ml CB in Boratpuffer auf gleiche Weise hergestellt. Dabei wurde eine Extinktionsdifferenz $\Delta E_{240-260} = 0,710$ zugrunde gelegt.

Für die DC wurde eine Lösung von 0,2 mg/ml in DCÄ

benötigt. Aus der Stammlösung 1 mg/ml wurde mit einer Enzympipette 0,4 ml entnommen und auf einer elektronischen Waage exakt 1.6 g DCÄ dazugegeben. Mit den Kapillar-Mikropipetten konnten nun für die Eichkurve unterschiedliche Mengen (0,6 bis 4,0 µg) von CB auf die Platte aufgetragen werden (1 µl = 0,2 µg CB).

Zur genauen Konzentrationsbestimmung dieser Lösungen wurde mit einer Konstriktionspipette 100 µl entnommen, unter Stickstoff eingedampft und in 3 ml 0,02 M Boratpuffer gelöst. Die in 1-cm-Quarzküvetten gegen Boratpuffer gemessenen Extinktionsdifferenzen betrugen hierbei für CB $\Delta E_{240-260}$ = 0,237 und für Cyp = 0,203.

2.5.3. Dünnschichtchromatographie

Verwendet wurden Fertigplatten. Zum Säubern von möglichen Verunreinigungen wurden sie mit dem unten beschriebenen Fließmittel bis zum oberen Plattenrand vorgewaschen, im Abzug getrocknet und bis zum Gebrauch unter Verschluß aufbewahrt.

Die extrahierte und konzentrierte Substanzmenge wurde in 20 µl DCÄ (Konstriktionspipette) gelöst und die gesamte Lösung mit einer 20-µl-Kapillar-Mikropipette auf die DC-Platte punktförmig auf die Startlinie aufgetragen. Die DC-Platten wurden zuvor 10 min bei 104° C im Trockenschrank aktiviert.

Die Startlinie war 1,5 - 2 cm vom unteren Plattenrand entfernt. Die Auftragungspunkte lagen 2 cm auseinander, und der Abstand zum seitlichen Plattenrand betrug 3 cm. Als Laufstrecke wurden 12 cm gewählt.

Für die Entwicklung der Platten wurden die Tröge mindestens eine Stunde zuvor angesetzt. Das Fließmittel bestand aus 20 ml Chloroform und 4 ml Isopropanol. Um die Atmosphäre im Trog mit Ammoniak zu sättigen, wurde eine Metallrinne mit 3 ml 25 %igem NH_3 in die Tröge gebracht. Nach Erreichen der Front wurde die Platte aus dem Chromatographie-Trog entnommen und 30 min unter dem Abzug getrocknet.

Pro Platte wurden 5 - 7 Extrakte aus Plasmen mit unbekanntem CB-Gehalt aufgetragen und 1 - 3 Eichwerte. Mit jeder Serie von Plasmen wurden je 4 Plasmaextrakte von Proben hergestellt, denen 1 bzw. 2 µg CB (und 2 µg Cyp als interner Standard) zugesetzt worden war. Diese Extrakte dienten als Eichwerte, denn aus den Verhältnissen der Peakflächen dieser Proben wurden für jeden Tag Eichgeraden konstruiert und die Analysenwerte daran abgelesen.

Die Messung am Chromatogramm-Spektralphotometer erfolgte unter folgenden Bedingungen:

Wellenlänge: 240 nm
Spaltbreite: 2 mm
Laufgeschwindigkeit der Platte und Papiervorschub am Schreiber: je 120 mm/min
Schreiber: 10 mV
Verstärkung: 10/6/I/A

Die Platten ließ man in Richtung des Fließmittels durchlaufen, nachdem man den Meßspalt auf den jeweiligen Auftragungspunkt eingestellt hatte. Durch seitliches Verschieben um je 1 mm nach rechts und links wurden die Maxima der erhaltenen Peaks gesucht und der größte Peak dann mit folgender

Verstärkung ausgemessen:

Wellenlänge: 240 nm
Spaltbreite: 1 mm
Laufgeschwindigkeit der Platte: 60 mm/min
Papiervorschub am Schreiber: 120 mm/min
Schreiber: 1 mV
Verstärkung: 10/4/I/A mit Zusatzgerät

An den so aufgezeichneten Peaks wurde dann die weitere Auswertung vorgenommen.

2.5.4. Auswertung der Meßergebnisse

Die nach zusätzlicher Verstärkung aufgezeichneten Peaks wurden ausgemessen. Dabei wurde die Fläche der Peaks aus dem Produkt von Peakhöhe und Halbwertsbreite ermittelt, wobei letztere mit Hilfe einer Lupe mit 1/10 mm Eichskala abgelesen wurde. Anschließend errechnete man den Quotienten aus der Peakfläche von CB und Cyp (jeweils 2 µg Cyp). Die aus den Eichwerten konstruierte Eichkurve diente dazu, die entsprechenden Werte der Plasmaextrakte abzulesen (siehe Abb. 2). Diese wurden, wenn 2 ml Plasma eingesetzt worden waren, noch durch 2 geteilt.

Kinetische Daten wurden unter der Annahme einer Elimination nach einer Kinetik 1. Ordnung ermittelt. Für die Abhängigkeit der Logarithmen der Konzentrationen (y) von der Zeit (x) wurde eine Regressionsgerade $y = a + bx$ errechnet und daraus die HWZ nach

$$HWZ = \frac{-\log 2}{b}$$

und die theoretische Konzentration zum Zeitpunkt $t = 0$, $c_0 = a$, gewonnen.

Nach BREIMER und WINTEN (1976) ist die relative

biologische Verfügbarkeit von Phanodorm^{R}-Tabletten ebenso hoch wie bei einer anderen Formulierung von CB - Tabletten (Verhältnis 1,02 $\pm$ 0,07). Wie bei diesen Autoren wird angenommen, daß der Absolutwert der Verfügbarkeit 100 % beträgt. Da außerdem der Abfall der Konzentrationen mit der Zeit streng exponentiell erfolgte, konnte das scheinbare Verteilungsvolumen V_D errechnet werden nach

$$V_D = \frac{D\ (mg)}{c_o\ (mg/l)}$$

Dabei wurde der Gehalt einer Tablette Phanodorm^{R} (200 mg CB-Ca) von 184,3 mg CB - Säure (D) zugrunde gelegt. Hieraus wurde der Distributionskoeffizient DK abgeleitet, DK = V_D/KG sowie die totale Clearance (Cl_{tot}).

$$Cl_{tot} = \frac{\ln 2}{HWZ} \cdot V_D$$

2.5.5. Wiedergewinnungsversuche

Die Wiedergewinnung von CB und Cyp aus dem Plasma wurde ermittelt, indem bekannte Mengen von Standardlösungen der Substanzen dem Leerplasma zugesetzt wurden und die Proben analog zu 2.5.1. und 2.5.3. aufgearbeitet und ausgemessen wurden. Simuliert wurden Versuche mit 1 und 2 ml Plasma.

2.6. Statistik

Die statistische Auswertung der Ergebnisse erfolgte durch Errechnung der Mittelwerte und Standardabweichungen der Einzelwerte. Gruppenvergleiche wurden mit dem t-Test nach "Student" verifiziert. Ferner führte man teilweise auch

den t-Test für Paare durch. Für die Rechenoperationen stand ein Tischrechner (Hewlett Packard HP 97) zur Verfügung.

3. ERGEBNISSE

3.1. Voruntersuchungen

3.1.1. Versuche zur Modifizierung der Methode

Die Vorversuche dienten zum einen dazu, einen geeigneten internen Standard zu ermitteln, zum andern mußte klargestellt werden, daß die Medikamente Carbamazepin und Perazin sowie das Leerplasma selbst keinen störenden Einfluß bei den gewählten Versuchsbedingungen ausübten.

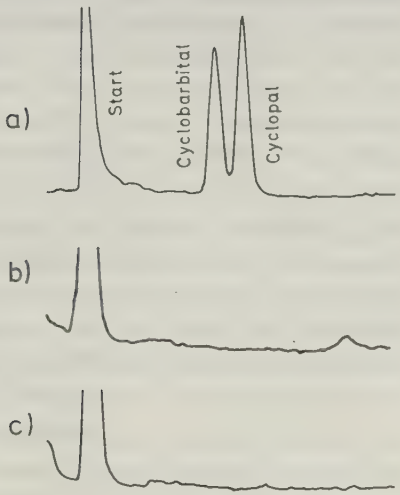
Es stellte sich heraus, daß als interner Standard sowohl Barbital als auch Cyclopal, jedoch nicht Pentobarbital wegen seines hohen R_F-Wertes geeignet ist (siehe Tab. 1)

Tab. 1: R_F-Werte bei DC auf Kieselgel 60 Platten, entwickelt in Chloroform/Isopropanol (20 : 4) in Kammern mit gesättigter NH_3-Atmosphäre (3 ml 25 %iges NH_3, Rinne).

Substanz	R_F-Wert
Barbital	0,23
Cyclobarbital	0,29
Cyclopal	0,37
Pentobarbital	0,47
DPH	0,40

Die Plasmaextrakte von Patienten, die mit Carb oder Per behandelt wurden, sowie auch das Leerplasma zeigten keinerlei Absorptionen in dem entsprechenden Bereich (siehe Abb. 1 b und c). Zwischen Cyp und DPH war die Trennung nicht vollständig, da die R_F-Werte zu eng beieinander lagen (siehe Tab. 1).

Abb. 1: Photometrische Aufzeichnungen von Dünnschicht-Chromatogrammen aus Plasma-Extrakten bei 240 nm: a) 1 ml Plasma mit 2,04 µg Cyclobarbital und dem 2 µg Cyclopal zugesetzt wurden, b) 1 ml Plasma eines Patienten unter reiner Carbamazepin-Therapie, c) 1 ml Plasma eines Patienten, der nur Perazin erhielt.



Mit vorliegender Methode ist es daher nicht möglich, Plasma von Patienten zu untersuchen, die zusätzlich mit DPH behandelt wurden.

Die Änderung der Fließmittelzusammensetzung - 6 ml Isopropanol anstelle von 4 ml - erbrachte keinerlei Veränderung bezüglich der Trennung von Cyp und CB. Es erübrigte sich ferner, eine Fällung der Proteine mit $(NH_4)_2SO_4$ durchzuführen, wie von BREYER et al. (1975) beschrieben.

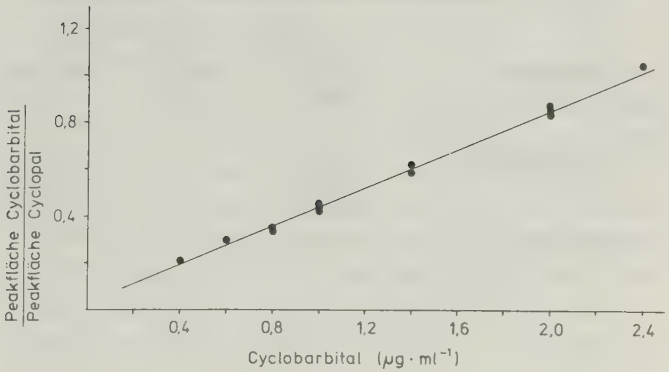
Weiterhin wurden an einem Chromatogramm Messungen im Abstand von circa 10 min durchgeführt, um eine eventuelle Veränderung der Meßwerte während des Trocknens der Platte zu erfassen. Dabei stellte sich keine Veränderung der Ergebnisse von 30 min bis 65 min nach Beendigung der Chromatographie heraus. Spätere Messungen ergaben jedoch ein verändertes Verhältnis der Peakflächen von CB und Cyp, was zwangsläufig falsche Werte für CB ergeben würde. Die Peakflächen nehmen kontinuierlich mit der Zeit ab, jedoch während den ersten 65 min für CB und Cyp gleich stark, d.h. das Verhältnis der Flächen bleibt konstant, während später ein schnellerer Abfall der Fläche des CB-Peak gegenüber dem Cyp-Peak eintritt.

Die angewandte zusätzliche Verstärkung bei der Messung erleichtert das Ausmessen der Flächen unter den Peaks, jedoch nimmt damit auch das Rauschen der Grundlinie zu, sodaß ein Kompromiss zwischen möglichst gerader Grundlinie und möglichst großer Peakfläche geschlossen werden muß.

Zur Konstruktion der Eichkurve wurden unterschiedliche Mengen an CB (0,4 - 2,4 µg) mit konstanten Mengen an Cyp (2 µg) chromatographiert und das Verhältnis der Peakflächen in Abhängig-

keit von der zugesetzten CB-Konzentration aufgezeichnet. Dabei zeigte sich, daß die Punkte auf einer Geraden liegen (siehe Abb. 2). Es war daher gerechtfertigt, die in jeder Serie von CB-Bestimmungen mitgelaufenen Eichwerte durch eine Gerade darzustellen. Die Eichpunkte, die an einem Tag auf verschiedenen Platten gewonnen wurden, stimmten gut überein, während die Werte von verschiedenen Tagen stärker voneinander abwichen. Die Variationskoeffizienten der Werte eines Tages betrugen zwischen 3,1 und 5,2 % (n = 4 - 6). Vergleicht man jedoch die Werte von verschiedenen Tagen, so errechnet sich ein Variationskoeffizient von 10,0 % (Eichwerte für 1 µg CB, n = 27) bzw. 10,5 % (2 µg CB, n = 29).

Abb. 2: Eichkurve für die Bestimmung von Cyclobarbital. Es wurden jeweils 1 ml Plasmaproben analysiert, die unterschiedliche Mengen an CB und jeweils 2 µg Cyp enthielten.



Die Haltbarkeit von CB im Plasma während der Lagerung bei - 20° C wurde geprüft durch erneute Analyse 18 Monate nach der ersten. Dabei wurden die gleichen Werte gewonnen. Alle Proben wurden innerhalb von 10 Monaten aufgearbeitet.

3.1.2. Wiedergewinnungsversuche mit Cyclobarbital und Cyclopal aus dem Plasma

Die eingesetzten Substanzmengen richteten sich nach den zu erwartenden Werten, um eventuelle Mengenabhängigkeiten mitzuerfassen. Dabei wurden die Versuche mit einer konstanten Menge Cyp (2 µg) und unterschiedlichen Mengen von CB (0,6 - 4,0 µg) in 1 und 2 ml Plasma durchgeführt (siehe Tab. 2). Für die Wiedergewinnung konnte keine Mengenabhängigkeit festgestellt werden. Die Wiedergewinnung von CB und Cyp aus 2 ml Plasma lag etwas niedriger als die aus 1 ml; der Unterschied war jedoch nicht signifikant.

Tab. 2: Wiedergewinnungen von Cyclobarbital und Cyclopal aus dem Plasma. Mittelwert ± S.A.

Substanz	zugesetzte Menge (µg)	Plasma-Menge (ml)	Wiedergewinnung (%)
Cyclobarbital	1,0-4,0	1	95 ± 6
	0,6-2,0	2	94 ± 7
Cyclopal	2,0	1	95 ± 5,5
	2,0	2	93 ± 5

3.2. Kinetik von Cyclobarbital

Bei der halblogarithmischen graphischen Darstellung der gemessenen CB-Konzentrationen in Abhängigkeit von der Zeit, zeigte sich auch im Anfangsteil der Kurve keine Abweichung von der Linearität, und bei der Errechnung der linearen Regression ergab sich ein Korrelationskoeffizient von 0,9173 - 0,9997 mit einem Mittelwert von 0,9898. Die Elimination von CB erfolgt somit nach einer Kinetik 1. Ordnung.

Alle angegebenen Streuungen sind Standardabweichungen.

3.2.1. Untersuchungen an freiwilligen Versuchspersonen

Es wurden an insgesamt 6 weiblichen Personen im Alter von 19 - 38 Jahren und an 9 männlichen Personen im Alter von 21 - 54 Jahren nach Einnahme von 200 mg CB-Ca CB-Bestimmungen im Plasma durchgeführt (siehe 2.5.1. und 2.5.3.). Die gesunden Versuchspersonen nahmen ansonsten regelmäßig keine Medikamente ein.

Die HWZ war bei männlichen Versuchspersonen mit $14,1 \pm 3,1$ h gegenüber $12,2 \pm 2,2$ h bei den weiblichen etwas länger; dagegen lagen die Clearancewerte bei den männlichen Versuchspersonen mit $42,5 \pm 9,3$ ml·min^{-1} gegenüber $37,4 \pm 3,6$ ml·min^{-1} geringfügig höher. Da der Unterschied zwischen den Geschlechtern nicht signifikant war, behandelte man die freiwilligen Versuchspersonen als einheitliche Kontrollgruppe. Die HWZ schwankte zwischen 8,1 und 16,8 h und betrug im Durchschnitt $13,3 \pm 2,8$ h, der DK $0,69 \pm 0,07$ l·kg^{-1} und die Clearance $40,4 \pm 7,8$ ml·min^{-1} (siehe Tab. 3).

In dieser Gruppe ließ sich eine Altersabhängigkeit der kinetischen Daten nicht sichern. Da die gemessenen Werte der Versuchsgruppe Nr. 4 vor Beginn der Carb.-Behandlung sich von jenen der freiwilligen Versuchspersonen nicht unterschieden (siehe Tab. 8), konnten sie - hinsichtlich der Altersabhängigkeit - zu einer Gruppe vereint werden.

Es zeigte sich nun eine positive Korrelation zwischen der HWZ und dem Alter ($r = + 0,59$, $n = 26$, $p < 0,001$), ebenfalls zwischen dem V_D und dem Alter ($r = + 0,54$, $p < 0,005$) und eine Abhängigkeit des Körpergewichts vom Alter ($r = + 0,57$, $p < 0,005$). Die Korrelation zwischen HWZ und KG war viel geringer ($r = + 0,33$, $p < 0,05$). Im Gegensatz zum V_D war der DK nicht vom Alter ($r = + 0,16$) oder Gewicht ($r = - 0,13$) abhängig. Die Plasma-Cl in $ml \cdot min^{-1}$ war unabhängig vom Alter ($r = - 0,14$) und KG ($r = 0,255$). Drückte man jedoch die Cl in $ml \cdot min^{-1}$ pro kg KG aus, so ergab sich eine negative Korrelation zwischen diesem Wert und dem Alter ($r = - 0,48$, $p < 0,01$).

Ferner konnte ein interessanter Nebenbefund registriert werden. Zwei männliche adipöse Versuchspersonen zeigten stark abweichende Werte.

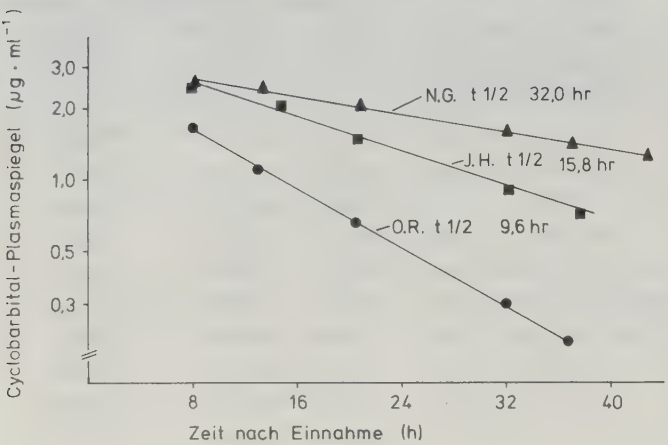
1) P.E.: 43 Jahre, 87 kg. Lithium-Therapie seit zwei Jahren. HWZ: 22,1 h, Cl: 26,2 $ml \cdot min^{-1}$.
2) N.G.: 26 Jahre, 82 kg. HWZ: 32,4 h, Clearance: 19,9 $ml \cdot min^{-1}$; bei Wiederholung HWZ: 32,0 h, Cl: 20,6 $ml \cdot min^{-1}$. Da hier auch ein mäßig starker Alkoholkonsum bekannt ist, wurden die Leberenzyme bestimmt, die jedoch alle im oberen Normbereich lagen. Bei den Laborwerten fiel lediglich ein leicht erhöhter Triglyceridwert mit 264 mg/100 ml auf.

Tab. 3: Kinetische Daten von Cyclobarbital bei freiwilligen Versuchspersonen

Name	m/w	Alter (J)	KG (kg)	Cyclobarbital HWZ (h)	Cyclobarbital DK ($l \cdot kg^{-1}$)	Cyclobarbital Cl ($ml \cdot min^{-1}$)
K.A.	w	19	52	10,0	0,65	39,0
S.I.	w	20	51	12,1	0,83	40,4
R.B.	w	20	54	9,9	0,66	41,5
H.J.	w	23	60	12,8	0,68	36,8
K.J.	w	25	61	16,0	0,74	32,6
B.U.	w	38	53	12,3	0,73	36,3
K.G.	m	21	75	12,8	0,62	41,9
O.R.	m	21	84	10,2	0,57	54,5
H.B.	m	25	75	8,1	0,56	60,5
K.R.	m	25	80	15,6	0,69	40,8
S.F.	m	26	70	16,8	0,68	32,7
D.W.	m	26	70	15,7	0,71	36,7
F.M.	m	26	73	15,6	0,80	43,2
J.H.	m	26	73	16,2	0,73	38,0
B.M.	m	54	67	15,9	0,71	34,5
weibliche Mittelwerte				12,2	0,72	37,4
		S.A.		2,2	0,07	3,6
männliche Mittelwerte				14,1	0,67	42,5
		S.A.		3,1	0,08	9,3
gemeinsamer Mittelwert				13,3	0,69	40,4
		S.A.		2,8	0,07	7,8

Einige Beispiele von Eliminationsgeraden von Cyclobarbital sind in Abb. 3 dargestellt.

Abb. 3: Elimination von Cyclobarbital aus dem Plasma von drei freiwilligen Versuchspersonen



3.2.2. Wiederholte Messungen an einigen freiwilligen Versuchspersonen

Zur Absicherung der Methodik und zur Validierung der Meßergebnisse führte man bei 6 Versuchspersonen wiederholte Bestimmungen durch (siehe Tab. 4). Bei 2 Messungen bewegten sich die Abweichungen bei den 2 HWZ-Werten zwischen 0,5 % und 4,5 %, bei den DK-Werten zwischen 1,9 % und 12,0 % und bei den Cl-Werten zwischen 1,7 % und 15,0 %.

Bei einer männlichen Versuchsperson (J.H.) wurden insgesamt 5 Versuche, über einen Zeitraum von zwei Jahren verteilt, durchgeführt. Dabei betrugen die Variationskoeffizienten für die

HWZ 11 %, für den Distributionskoeffizienten 11,4 % und für die Clearance 8,3 %.

Tab. 4: Kinetische Daten von Cyclobarbital bei wiederholten Untersuchungen an freiwilligen Versuchspersonen

Name	m/w	Alter (J)	KG (kg)	zeitl. Abstand (Mon.)	Cyclobarbital HWZ (h)	Cyclobarbital DK ($l \cdot kg^{-1}$)	Cyclobarbital Cl ($ml \cdot min^{-1}$)
S.I.	w	20	51		12,1	0,83	40,4
		20	50	6	11,7	0,74	36,7
K.J.	w	25	61		16,0	0,74	32,6
		26	59	6	16,4	0,78	32,6
B.U.	w	38	53		12,3	0,73	36,3
		40	53	16	13,3	0,74	33,9
K.G.	m	21	75		12,8	0,62	41,9
		22	75	6	12,4	0,64	44,9
O.R.	m	21	84		10,2	0,57	54,5
		21	84	6	9,6	0,73	73,8
N.G.	m	26	83[a]		32,4	0,67	19,9
		26	79	6	32,0	0,72	20,6
J.H.	m	26	73		16,2	0,73	38,0
		27	72	6	15,8	0,69	36,4
		28	72	6	16,3	0,67	34,2
		28	72	1	14,9	0,53	29,8
		28	72	8	19,7	0,68	28,6
	Mittelwert für J.H.				16,6	0,66	33,4
	S.A.				1,8	0,08	4,1

[a] Übergewicht von 10 kg nach Broca

3.2.3. Untersuchungen an freiwilligen Versuchspersonen, die zusätzlich unter akuter Alkoholeinwirkung standen

An 6 Versuchspersonen wurden CB-Kinetiken mit und ohne Alkohol verfolgt. Drei Wochen nach den Messungen unter akuter Alkoholeinwirkung erfolgte eine Untersuchung ohne Alkohol. Die Serumalkoholspiegel von rund 1 $g \cdot l^{-1}$ und mehr erreichten anfänglich 5 von 6 Personen und am folgenden Tag 3 von ihnen. In der Schlußphase waren die meisten Spiegel unter 0,7 $g \cdot l^{-1}$ (siehe Tab. 5).

Wie aus Tab. 6 ersichtlich, war die HWZ unter Alkoholeinwirkung bei 1 Probanden deutlich, bei drei mäßig verlängert. Da jedoch auch der DK in mehreren Fällen mit Alkohol größer gefunden wurde, ergab sich im Mittel keine Änderung der Cl. Auch die Veränderungen der anderen kinetischen Parameter waren nicht signifikant.

Tab. 5: Alkoholkonzentrationen ($g \cdot l^{-1}$) im Serum bei freiwilligen Versuchspersonen (siehe Tab. 6)

Name	m/w	Zeit nach Cyclobarbital-Einnahme (h)					
		0	7	14,2	22,3	31,3	36,5
H.J.	w	0,59	0,10	0,78	0,10	0,09	0,62
K.G.	m	1,17	0,42	0,96	0,74	0,03	0,37
O.R.	m	0,95	0,31	0,67	0,44	0,01	0,52
K.R.	m	1,38	0,60	1,41	0,98	0,42	1,32
N.G.	m	1,28	0,46	1,14	1,02	0,29	0,50
J.H.	m	1,01	0,42	0,69	0,64	0,13	0,47

Tab. 6: Kinetische Daten von Cyclobarbital bei gesunden Versuchspersonen mit und ohne Alkohol

Name	m/w	Alter (J)	KG (kg)	Alkohol	Cyclobarbital HWZ (h)	Cyclobarbital DK ($l \cdot kg^{-1}$)	Cyclobarbital Cl ($ml \cdot min^{-1}$)
H.J.	w	23	60	-	12,8	0,68	36,8
				+	15,0	0,74	34,1
K.G.	m	21	75	-	12,4	0,64	44,9
			77	+	13,0	0,59	40,4
O.R.	m	21	84	-	9,6	0,73	73,8
				+	9,8	0,85	84,8
K.R.	m	25	80	-	15,6	0,69	40,8
				+	17,1	0,74	40,3
N.G.	m	26	79	-	32,0	0,72	20,6
			80	+	53,4	0,81	14,0
J.H.	m	27	72	-	15,8	0,69	36,4
			71	+	14,3	0,86	49,1
ohne Alkohol		Mittelwert			16,4	0,69	42,2
		S.A.			8,0	0,03	17,5
mit Alkohol		Mittelwert			20,5	0,77	43,8
		S.A.			16,3	0,10	23,3

3.2.4. Untersuchungen an chronischen Alkoholikern

An 7 Patienten, die zur Entwöhnung bzw. wegen eines Delirium tremens in Behandlung waren, konnten kinetische Untersuchungen gemacht werden. Die Gamma-Glutamyl-Transpeptidase im Serum war bei 6 Patienten erhöht, während andere pathologische

Enzymwerte nicht so häufig gefunden wurden (siehe Anhang). Drei Patienten erhielten Clomethiazol (Distraneurin^{R}) oral oder intravenös für 6 - 8 Tage vor der CB-Kinetik-Untersuchung. Die Zeit zwischen Klinikaufnahme und Untersuchung betrug 2 - 11 Tage.

Die Messungen ergaben keinen signifikanten Unterschied zu der Gruppe der freiwilligen Versuchspersonen. Die HWZ lag bei 16,3 $\pm$ 10,5 h und die Cl betrug 45,9 $\pm$ 27,4 $ml \cdot min^{-1}$. Unterteilt man die Patienten in solche mit und ohne Behandlung mit Clomethiazol, so stellt sich heraus, daß die drei Patienten, die Clomethiazol 7 - 8 Tage lang vor der CB-Kinetik-Untersuchung erhalten hatten, höhere Cl-Werte aufwiesen. Ein so klarer Unterschied konnte für den DK wie auch für die HWZ nicht festgestellt werden (siehe Tab. 7).

Patient Nr. 5 bekam Clomethiazol i.v. in einer Dosierung bis 12 g/die. Seine Cl war ungewöhnlich hoch (99,3 $ml \cdot min^{-1}$), sodaß trotz eines hohen DK von 0,93 $l \cdot kg^{-1}$ die HWZ von CB 6,0 h betrug. Die Patienten Nr. 6 und 7 erhielten oral Clomethiazol in einer Dosis bis maximal 4 g/die. Bei den Patienten Nr. 1 und 3, welche beide ein Übergewicht von circa 11 kg hatten, ergaben sich niedrige Cl-Werte bei langer HWZ.

3.2.5. Untersuchungen an Patienten vor und während einer Carbamazepin-Therapie

Es wurden an 9 Patienten, die wegen einer Epilepsie behandelt wurden, intraindividuelle CB-Untersuchungen mit und ohne Carb (Tegretal^{R}) durchgeführt; bei zwei weiteren Patienten konnten nur Messungen unter der Therapie gemacht werden, und

Tab. 7: Kinetische Daten von Cyclobarbital bei chronischen Alkoholikern

Nr.	m/w	Alter (J)	KG (kg)	Clomethiazol	Cyclobarbital HWZ (h)	DK ($l \cdot kg^{-1}$)	Cl ($ml \cdot min^{-1}$)
1	w	34	62,5[a]	-	37,6	0,93	18,0
2	m	31	56,5	-	14,6	0,59	26,6
3	m	34	84,5[a]	-	21,0	0,62	28,8
4	m	40	82	-	11,0	0,63	53,8
5	m	43	55	+	6,0	0,93	99,3
6	m	45	72	+	13,7	0,92	56,1
7	m	53	53	+	10,2	0,65	38,8
		Mittelwert			16,3	0,75	45,9
		S.A.			10,5	0,16	27,4

[a] Übergewicht von circa 11 kg nach Broca

zwei Patienten erhielten wegen Neuralgien Carb. Alle Patienten bekamen als einziges antikonvulsives Medikament Carb in einer täglichen Dosierung von 600 mg.

Die CB-Bestimmungen bei 4 weiblichen und sieben männlichen unbehandelten Patienten (vor Carb-Therapie) unterschieden sich nicht von den ermittelten Werten bei den gesunden Versuchspersonen (siehe Tab. 3). Auch die ermittelten Durchschnittswerte während der Behandlung unterschieden sich nicht von den Werten bei den freiwilligen Versuchspersonen.

Betrachtet man jedoch die HWZ und Cl in Abhängigkeit von der Behandlungsdauer, so scheint es, daß

bei Carb-Behandlung bis zu 28 Tagen die HWZ verlängert und die Cl erniedrigt ist, während nach längerer Behandlungsdauer die genannten Parameter in umgekehrter Weise verändert werden. Diese Veränderung der CB-Kinetik war nicht signifikant.

Ein biphasischer Verlauf der Cl wurde bei Patient Nr. 3 beobachtet. Dabei blieb die HWZ weitgehend unverändert, wohingegen unter Carb der DK anfangs geringfügig abfiel und während längerer Therapie stark zunahm. Beim intraindividuellen Vergleich anhand des t-Testes für Paare zeigte sich auch kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der CB-Kinetik.

Zwei Patienten in Tab. 8 (Nr. 9 und 10) hatten ein Übergewicht von rund 10 kg. Bei Patient Nr. 10 war die HWZ von CB vor Behandlung deutlich verlängert (siehe auch 3.2.1.).

Bei den meisten Patienten wurde auch der Plasmaspiegel von Carb zum Zeitpunkt der CB-Untersuchung bestimmt (BREYER, 1975). Dabei lagen die Carb-Spiegel bei allen Patienten im therapeutisch wirksamen Bereich (3 - 8 $mg \cdot l^{-1}$, HVIDBERG and DAM, 1976). Die relativen Carb-Spiegel - Verhältnis der Plasmaspiegel zur Dosis pro kg KG - im Plasma korrelierten nicht mit der HWZ ($r = 0,45$, $p > 0,05$) oder der Cl von CB ($r = 0,29$).

3.2.6. Untersuchungen an Patienten während längerer Perazin-Behandlung

Alle 5 Patienten waren bereits längere Zeit (siehe Anhang) mit verschiedenen Psychopharmaka vorbehandelt worden. Zur Zeit der Untersuchung erhielten sie jedoch nur Perazin (Taxilan^{R}) in einer Dosierung von 200 - 500 mg/die.

Tab. 8: Kinetische Daten von Patienten vor und während einer Carbamazepin-Behandlung (600 mg/die)

Nr.	m/w	Alter (J)	KG (kg)	Carbamazepin Therapie-Dauer (Tage)	Carbamazepin Plasma-Spiegel (mg/l)	Cyclobarbital HWZ (h)	Cyclobarbital DK ($l \cdot kg^{-1}$)	Cyclobarbital Cl ($ml \cdot min^{-1}$)
1	w	17	53	-	-	10,1	0,49	29,7
2	w	22	56	-	-	19,0	0,76	26,0
3	w	21	50	-	-	9,6	0,74	44,5
				10	5,3	10,9	0,70	37,4
				121	5,4	9,6	0,97	58,2
4	w	25	57	-	-	11,8	0,72	40,5
				5	6,3	14,8	0,73	32,6
5	w	37	60	44	5,0	15,6	0,57	25,4
6	m	17	61	-	-	7,8	0,97	87,2
			65	24	5,7	8,4	0,76	67,8
7	m	18	52	-	-	10,7	0,63	35,2
				27		17,3	0,94	33,0
8	m	25	70	-	-	10,9	0,55	41,0
				42	4,2	9,6	0,54	45,5
9	m	28	92[a]	-	-	10,1	0,58	60,7
				8	6,8	12,9	0,76	62,2
10	m	40	93[a]	-	-	24,3	0,80	35,2
				31	6,0	20,4	0,91	48,1
11	m	44	82	-	-	17,6	0,61	32,9
			81	34	5,0	23,7	0,79	31,3
12	m	45	75	-	-	11,8	0,64	46,5
			77	17	5,0	10,9	0,62	50,5
13	m	54	73	62	6,8	11,1	0,66	50,4
unbehandelte Patienten					Mittelwert	13,1	0,68	43,6
					S.A.	5,0	0,13	17,3
behandelte Patienten					Mittelwert	14,0	0,75	45,9
					S.A.	4,9	0,15	13,9

[a] Übergewicht von circa 10 kg nach Broca

Die CB-Verteilung und Elimination in dieser Gruppe unterschied sich in den gemessenen Parametern nicht von den Werten bei den freiwilligen Versuchspersonen und unbehandelten epileptischen Patienten vergleichbaren Alters. Patient Nr. 4 zeigt unter zwei verschiedenen Per-Dosen annähernd gleiche Werte.

Bei 4 Patienten wurden auch zum Zeitpunkt der CB-Kinetikuntersuchung die Plasmaspiegel von Per und dem Metaboliten Desmethylperazin auf dünnschichtchromatographischen Wege bestimmt (BREYER und VILLUMSEN, 1976). Dabei konnte keine Beziehung zwischen diesen Werten und den kinetischen Parametern von CB gefunden werden (siehe Tab. 9).

3.2.7. Untersuchungen bei Patienten, welche mit verschiedenen enzym-induzierenden Medikamenten behandelt wurden

In Tab. 10 sind die kinetischen Daten von CB bei drei Patienten aufgeführt, die mit Medikamenten behandelt wurden, welche beim Menschen bekanntlich eine Induktion des arzneimittelabbauenden Enzymsystems bewirken, insbesondere Phenobarbital und Rifampicin. Besonders fiel auf, daß nicht nur die Cl erhöht war, sondern auch der DK ungewöhnlich hoch war. Dies erklärt, daß die HWZ bei 2 Patienten sich nicht von den gemessenen Werten bei den freiwilligen Versuchspersonen unterschieden; nur bei dem Patienten mit Rifampicin war die HWZ deutlich verkürzt, jedoch lag hier auch eine extrem hohe Cl vor. Der intraindividuelle Vergleich bei Patient Nr. 1 zeigt die Veränderung der Cl und des DK nach Verabreichung von Primidon (Mylepsinum^{R}). Weitere klärende Untersuchungen diesbezüglich wären angezeigt.

Tab. 9: Kinetische Daten von Cyclobarbital bei Patienten, die mit Perazin behandelt wurden

Nr.	m/w	Alter (J)	KG (kg)	Perazin			Cyclobarbital		
				Dosis (mg/Tag)	Dauer (Tage)	Plasmaspiegel (µg/l)	HWZ (h)	DK ($l \cdot kg^{-1}$)	Cl ($ml \cdot min^{-1}$)
1	w	18	52	375	14[a]	104	9,3	0,86	55,5
2[b]	w	47	62	300		144	13,9	0,80	41,2
3	m	23	68,5	500	13[a]		13,4	0,80	47,3
4	m	25	68	400	10	110	11,6	0,51	34,8
			70	200	17[a]	34	14,1	0,68	38,8
5	m	33	80	300	400[c]	64	20,8	0,70	31,4
					Mittelwert[d]		13,8	0,73	42,0
					S.A.		4,3	0,14	9,7

[a] vorübergehende Behandlung mit höheren oder niedrigeren Dosen für circa 3 Wochen

[b] zusätzliche Therapie mit DHE 4 mg/die

[c] Medikamenten-Einnahme möglicherweise bis 6 Tage vor der Untersuchung unterbrochen

[d] enthält nur die erste Untersuchung von Patient Nr. 4

Tab. 10: Kinetische Daten von Cyclobarbital bei Patienten, die mit bekannten Induktoren des Arzneimittelmetabolismus behandelt wurden

Nr.	m/w	Alter (J)	KG (kg)	Induzierende Substanz: Name	Dosis (mg/Tag)	Dauer (Tage)	zusätzl. Medikamente	Cyclobarbital: HWZ (h)	DK^{-1} (l·kg^{-1})	Cl (ml·min^{-1})
1	m	20	76		-	-	-	10,1	0,50	43,3
				Primidon	750	22	-	11,1	0,97	77,0
2	m	37	75	Phenobarbital	125	90[a]	Diazepam[b]	11,7	1,14	84,7
3[c]	m	39	58	Rifampicin	450	5	INH	6,0	0,98	111

[a] Medikament 17 Tage vor der Untersuchung abgesetzt; Reste von Phenobarbital waren noch nachweisbar

[b] bis zur Untersuchung 10 mg/Tag

[c] Chronischer Alkoholiker

4. DISKUSSION

In den letzten Jahren wurden viele Anstrengungen unternommen, eine geeignete Testsubstanz zu finden, welche Auskunft über die Kapazität und Beeinflussung der Leberenzyme beim Menschen gibt, die bei der Fremdstoffoxidation von großer Bedeutung sind. Dabei sollte diese Substanz in der entsprechenden Konzentration pharmakologisch unschädlich, und relativ bequem zu analysieren sein. Ferner sollte der Abbau über den oxidativen Metabolismus erfolgen.

Obwohl es keine einzelne Testsubstanz gibt, die repräsentativ für die Gruppe der Arzneimitteloxidationen ist, wurde verschiedentlich darauf hingewiesen, daß die HWZ von einer Anzahl von Verbindungen mit anderen Verbindungen korreliert. Phenazon (Antipyrin) allerdings - das am meisten gebrauchte Modellpharmakon - korreliert nicht mit anderen Pharmaka (VESELL and PAGE, 1968; KADAR et al., 1973; SMITH and RAWLINS, 1974). Diese Autoren belegten jedoch durch ihre Untersuchungen, daß zwischen den HWZ von DPH und Amobarbital eine signifikante Korrelation besteht und es den Anschein hat, daß eine positive Korrelation zwischen den Werten für DPH und Glutethimid sowie Sulfinpyrazon besteht. Diese Korrelation wird damit erklärt, daß im Metabolismus bei DPH eine aromatische und bei Amobarbital eine aliphatische Hydroxylierung stattfindet, die beide von den Cytochrom-P-450-abhängigen Enzymen katalysiert werden. Eine Korrelation zwischen DPH und Antipyrin konnte dagegen nicht nachgewiesen werden.

INABA et al. (1976) plädieren daher für Amobarbital als Testsubstanz, das jedoch mit einer HWZ von 24 h

eine sehr lange Versuchszeit erfordert. Es schien daher naheliegend, Untersuchungen mit einem kürzer wirkenden Barbiturat durchzuführen. Andererseits sollte dessen HWZ noch so lang sein, daß Prozesse der Resorption und Verteilung wesentlich früher abgeschlossen sind als der Hauptteil der Elimination; außerdem sollten diese Prozesse auch bei Verkürzung der HWZ infolge Enzyminduktion noch nicht stören.

Durch die vorliegende Untersuchung wird gezeigt, daß CB eine ausgezeichnete Substanz hinsichtlich eines Modellpharmakons ist. Voruntersuchungen ergaben bei gesunden Freiwilligen eine HWZ von ungefähr 12 h (BREYER and VILLUMSEN, 1975; BREIMER and WINTEN, 1976). Die Elimination von CB erfolgt fast ausschließlich über die Biotransformation (Hydroxylierung an einer allyl-aktivierten Position des Cyclohexen-Ringes); die durchschnittliche Urinausscheidung von unverändertem CB beträgt weniger als 5 % (FRETWURST et al., 1932).

Die Testdosis von 200 mg CB-Ca erwies sich als unschädlich. Außer einer geringen Schläfrigkeit am Morgen in einigen Fällen, wurde das Phanodorm^{R} von den gesunden Freiwilligen und Patienten gut vertragen. Dies stimmt mit dem Ergebnis überein (JANKE und SCHMATZER, 1962), daß Störungen psychomotorischer Funktionen und subjektive morgendliche Schläfrigkeit nach einer abendlichen Dosis von 400 mg CB-Ca häufig gefunden wurden, daß aber diese Erscheinungen viel seltener auftraten bzw. ganz fehlten bei einer Dosis von 200 mg (zusammen mit 40 mg Prothipendyl).
Die 5 Blutproben, die innerhalb von circa 35 h entnommen wurden, erlaubten, die Eliminationskinetik über 2 - 4 HWZ in fast allen Fällen zu

verfolgen, ohne die Person zu sehr zu belasten. Die intraindividuelle Reproduzierbarkeit der HWZ war befriedigend; Abweichungen bei wiederholten Messungen lagen innerhalb von 10 %.

Werden die dünnschichtchromatographisch gewonnenen Ergebnisse der CB-Kinetik an gesunden freiwilligen Probanden mit den gaschromatographischen Untersuchungen von BREIMER und WINTEN (1976) verglichen, so zeigt sich kein Unterschied. Die HWZ schwankte dort zwischen 9 und 17 h mit einem Mittelwert von 12,0 h (n=5). Diese Arbeit zeigte ferner die schnelle Resorption des CB-Ca mit allerdings starken interindividuellen Streuungen (t_{max}= 40 - 150 min). Bei diesen Untersuchungen diente ebenfalls Cyclopal als interner Standard, und die niedrigste gemessene Konzentration von CB betrug 0,3 mg/l. Es ist daher offensichtlich, daß hier zwei völlig gleichwertige Verfahren für die Messung der CB-Kinetik zur Verfügung stehen.

Die HWZ von CB bei den gesunden Versuchspersonen und den unbehandelten neurologischen Patienten lag fast immer zwischen 8 und 19 h, was mit den vorläufigen Werten einiger weniger gesunder Personen übereinstimmte (BREYER and VILLUMSEN, 1975; BREIMER and WINTEN, 1976). Deutliche Abweichungen kamen bei adipösen Personen vor. Von den 4 männlichen Versuchspersonen mit mäßiger Adipositas und zusätzlichen pathologischen Befunden (Anfallsleiden, Lithium-Behandlung, mäßiger Alkoholabusus) hatten drei eine HWZ von CB, die über dem normalen Bereich lag. Auch in der Gruppe der chronischen Alkoholiker war die HWZ bei den adipösen Patienten am längsten. Diese Eigenschaft

war primär nicht dem größeren scheinbaren V_D dieser Personen zuzuschreiben, sondern eher einer kleineren Cl (in ml min^{-1} wie auch in ml min^{-1} pro kg KG ausgedrückt). Da bei der Kontrollgruppe die Cl in ml min^{-1} nicht vom Alter oder Gewicht abhängig ist, wären weitere Untersuchungen zur Klärung der niedrigen Cl-Werte bei einem Teil der Personen mit Übergewicht angezeigt. Bei adipösen Frauen beobachtete REIDENBERG (1977) keine Abweichungen der kinetischen Daten bei verschiedenen Medikamenten.

Eine Abnahme der oxidativen Metabolisierung mit dem Alter wurde bei einer Anzahl von Medikamenten beobachtet, wobei allerdings meist Gruppen von älteren Personen (über 60 Jahre) mit Personengruppen bis 50 Jahre verglichen wurden (CROOKS et al., 1976). Bei solch einer Untersuchung ergab sich ein Hinweis für eine verzögerte Elimination von Amobarbital bei älteren Personen (IRVINE et al., 1974). Ein allmähliches Ansteigen der HWZ von Diazepam mit dem Alter wurde schon von KLOTZ et al. (1975) beschrieben. Die Autoren konnten zeigen, daß das V_D mit zunehmendem Alter etwa im gleichen Maß anstieg wie die HWZ, so daß für die Cl gleichbleibende Werte ermittelt wurden. Diese Ergebnisse stimmen mit den hier gefundenen kinetischen Daten von CB überein.

Da bei der vorliegenden Untersuchung das Arzneimittel oral verabreicht wurde, konnte das V_D und die Cl nicht so zuverlässig bestimmt werden wie die HWZ. Die gute Reproduzierbarkeit der Werte der gewählten Parameter bei wiederholten Bestimmungen an freiwilligen Versuchspersonen ließ eine konstante Bioverfügbarkeit wahrscheinlich erscheinen.

Größere Veränderungen als in der Gruppe der gesunden Versuchspersonen wurden bei Patienten unter medikamentöser Behandlung und bei Alkoholabusus mit Abweichungen in beiden Richtungen beobachtet. Wenn die Annahme einer vollständigen oralen Bioverfügbarkeit richtig ist, sind in allen Fällen die inter- und intraindividuellen Änderungen der HWZ nicht nur der unterschiedlichen Cl zuzuschreiben, sondern auch dem veränderten V_D, wobei eine veränderte Plasma-Protein-Bindung als Ursache wahrscheinlich ist.

Akuter Alkoholeinfluß war bei 5 von 6 Freiwilligen hinsichtlich der CB-Kinetik ohne Effekt. Dieses Ergebnis überraschte nicht angesichts der Inkonstanz der in der Literatur mitgeteilten Befunde über Alkohol-Barbiturat-Wechselwirkungen. Nur für ein einziges Barbiturat - Pentobarbital - ist eine hemmende Wirkung von Alkohol auf die Biotransformation im Tierversuch gut belegt (SEIDEL, 1967; RUBIN et al., 1970; LESLIE et al., 1971; SCHÜPPEL and PETRUCH, 1971; SCHÜPPEL, 1972; THOMAS et al., 1972; CINTI et al., 1973; HAACKE et al., 1976; MÜNCH, 1978); Äthanol verzögert auch in Konzentrationen, wie sie hier vorlagen, beim Menschen die Pentobarbital-Elimination (RUBIN et al., 1970). Im Gegensatz dazu war der Metabolismus von Hexobarbital bei Ratten in vivo und in vitro durch Alkohol kaum beeinflußbar (SCHÜPPEL, 1972; MÜNCH, 1978), und ein hemmender Einfluß in vivo wurde durch eine erhöhte Corticosteroidsekretion erklärt (CHUNG and BROWN, 1976). Die synergistische Wirkung von Äthanol und Amobarbital wird durch eine Vergrößerung des scheinbaren V_D des Barbiturats verursacht (TILSTONE and REAVEY, 1978).

Das CB ähnelt chemisch dem Hexobarbital - Methylgruppe an C_5 anstelle einer Äthylgruppe beim CB und eine weitere Methylgruppe an N_3 - und es wird auch durch analoge Reaktionen metabolisiert (BUSH and WELLER, 1972; ARNOLD and GRÜTZMACHER, 1969). Ferner ähnelt es auch hinsichtlich der relativ kurzen HWZ beim Menschen dem Hexobarbital, und dies könnte die geringe Empfindlichkeit auf den Alkohol erklären. Interessant ist allerdings, daß bei einem Freiwilligen, der schon im Kontrollversuch eine ungewöhnlich langsame Elimination aufwies, die CB-HWZ durch Alkohol stark verlängert war.

Bei einer Anzahl von Medikamenten, die durch oxidative Biotransformation metabolisiert werden, wird über eine beschleunigte Elimination bei chronischem Alkoholismus berichtet (LIEBER et al., 1975; GUNDERT-REMY et al., 1975; IBER, 1977). Die Phenazonelimination war nur bei normalen histologischen Leberbefunden erhöht (PIRTTIAHO et al., 1978). In unserer Gruppe mit 7 Alkoholikern hatte einer eine ungewöhnlich kurze CB-HWZ, verursacht durch eine sehr hohe Cl, die ein großes V_D noch überkompensierte. Die Beurteilung wurde jedoch durch eine vorübergehende Behandlung mit hohen Dosen von Clomethiazol erschwert, da durch dieses Medikament eine Enzyminduktion wahrscheinlich verursacht wird. Ein deutlich hoher DK-Wert wurde bei zwei weiteren Patienten gefunden, die ebenfalls mit Clomethiazol behandelt wurden.

Carbamazepin übte auf die CB-Kinetik keinen großen und gleichgerichteten Einfluß aus. Bei 4 von 6 Patienten, die mit Carb weniger als 4 Wochen behandelt wurden, war die HWZ verlängert, jedoch war dabei nur in 3 Fällen die Cl erniedrigt. Von den

vier Patienten, die Carb über einen längeren Zeitraum erhielten, ergaben sich bei drei kürzere HWZ und/oder höhere Cl-Werte. Diese Veränderung war nicht stark ausgeprägt. Die CB-Elimination wurde durch Carb kaum beeinflußt, obwohl Carb den Metabolismus einer Anzahl von Fremdstoffen beschleunigen kann und sich auch eine Selbstinduktion einstellen kann (HVIDBERG and DAM, 1976). In dieser Hinsicht unterscheidet es sich völlig von dem Verhalten der Testsubstanz Phenazon, da bei letzterer die HWZ bei fünf Patienten, die vor und während einer Carb-Therapie untersucht wurden, konstant verkürzt war (PETRUCH and SCHÜPPEL, 1975).

Ein weiteres unterschiedliches kinetisches Verhalten besteht bei Patienten, die Perazin bekamen. Obwohl bei jenen die HWZ von Phenazon signifikant länger war als bei der Kontrollgruppe (PETRUCH et al., 1976), war ein Einfluß auf die CB-Kinetik nicht nachweisbar. Experimente an Ratten zeigten, daß eine Vorbehandlung mit Per sowohl einen fördernden als auch hemmenden Effekt auf die Metabolisierung von Medikamenten ausüben kann (BREYER, 1972; BREYER et al., 1977). Eine weitere Diskrepanz zwischen Phenazon und CB scheint hinsichtlich ihrer Empfindlichkeit auf Rifampicin-Therapie zu bestehen. Während durch eine Rifampicin-Behandlung die Phenazon-Elimination nicht beeinflußt wird (ZILLY et al., 1977), zeigte sich bei dem Patienten in unserer Untersuchung, daß durch dieses Medikament die HWZ von CB extrem verkürzt wurde. Dies legt den Schluß nahe, daß CB analog dem Hexobarbital und Tolbutamid durch die erfolgte Enzyminduktion über Rifampicin schneller metabolisiert wird. Übereinstimmend zu den obigen Ergebnissen bei zwei Patienten ergab sich auch eine beschleunigte

CB-Metabolisierung nach Phenobarbital-Behandlung. Anzumerken ist noch, daß diese Medikamente zu einem niedrigen c_0-Wert führten.

Weitere Untersuchungen sollten durchgeführt werden, um die Fähigkeit von CB hinsichtlich der Beurteilung eines veränderten Metabolismus von Medikamenten beim Menschen aufzuzeigen.

5. ZUSAMMENFASSUNG

Die Untersuchungen sollten dazu dienen, die Eignung von Cyclobarbital als Testpharmakon zu prüfen, mit dem sich die Aktivität des Arzneimittelabbaus beim Menschen messen läßt.

Gesunden Versuchspersonen sowie neurologischen und psychiatrischen Patienten wurde abends 1 Tablette Phanodorm^{R} (entsprechend 200 mg Cyclobarbitalcalcium) gegeben, und an den folgenden 2 Tagen wurden 5 Blutproben abgenommen zur Bestimmung des Plasmaspiegels an Cyclobarbital. Hierzu diente eine dünnschichtchromatographische Methode mit densitometrischer Auswertung unter Benutzung von Cyclopal als internen Standard.

Bei 6 weiblichen und 9 männlichen gesunden Probanden fand sich im Mittel eine Halbwertszeit von 13,3 h. Unter der Annahme einer vollständigen Resorption und Bioverfügbarkeit errechnete sich ein scheinbares Verteilungsvolumen von durchschnittlich 0,69 l/kg und eine totale Clearance von 40,4 ml/min. In diesen Parametern bestanden keine Geschlechtsunterschiede; wiederholte Messungen bei 7 Probanden ergaben gut reproduzierbare Werte. Nahm man zur Gruppe der gesunden Versuchspersonen eine Gruppe von unbehandelten Patienten mit Anfallsleiden hinzu, so ließ sich eine Altersabhängigkeit der Halbwertszeit feststellen, die auf einer Korrelation zwischen dem Absolutwert des scheinbaren Verteilungsvolumens (in Liter) und dem Alter beruhte; die Clearance war dagegen altersunabhängig.

Bei 6 Versuchspersonen bewirkte akute Alkoholgabe mit Spiegeln, die meist zwischen 0,4 und 1,2 g/l

Serum lagen, keine signifikante Veränderung der Cyclobarbital-Kinetik. Auch bei 7 chronischen Alkoholikern fanden sich keine gesetzmäßigen Abweichungen von der Norm, doch waren die Streuungen viel größer als bei Gesunden. Eine sehr hohe Clearance und kurze Halbwertszeit wurde bei einem Patienten nach hochdosierter Therapie mit Clomethiazol (Distraneurin^{R}) beobachtet.

Unbehandelte Patienten mit Epilepsie oder Neuralgien wiesen gleiche Werte auf wie Gesunde. Einstellung auf 600 mg Carbamazepin (Tegretal^{R}) pro die veränderte sie im Mittel nicht; es fand sich lediglich eine Tendenz zu längeren Halbwertszeiten bei kurzer (< 4 Wochen) und zu kürzeren Halbwertszeiten bei längerer Gabe von Carbamazepin. Normalwerte für alle kinetischen Parameter wurden auch bei 5 Patienten während der Therapie mit Perazin (Taxilan^{R}) in einer Dosis von 200 - 500 mg/Tag beobachtet.

Bei je 1 Patienten unter Primidon, Phenobarbital bzw. Rifampicin fanden sich übernormale Werte für scheinbares Verteilungsvolumen und Clearance.

Die relativ kurze Halbwertszeit und gute Verträglichkeit sowie die Reproduzierbarkeit der kinetischen Parameter sprechen für die Eignung von Cyclobarbital als Testsubstanz. Bezüglich der Wechselwirkung mit anderen Pharmaka unterscheidet es sich deutlich von Phenazon, dem bis jetzt am meisten gebrauchten Modellpharmakon.

6. ANHANG

6.1. Abkürzungen

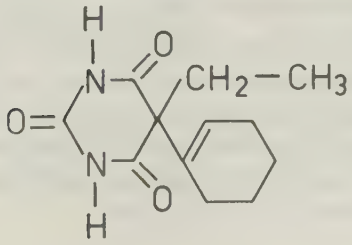
Carb	:	Carbamazepin
CB	:	Cyclobarbital
Cl	:	Clearance
Cyp	:	Cyclopal
DC	:	Dünnschichtchromatographie
DCÄ	:	Dichloräthan
DK	:	Distributionskoeffizient
DPH	:	Diphenylhydantoin
E	:	Extinktion
HWZ	:	Eliminations-Halbwertszeit
KG	:	Körpergewicht
m	:	männlich
Per	:	Perazin
r	:	Korrelationskoeffizient
S.A.	:	Standardabweichung
V_D	:	Verteilungs-Volumen
w	:	weiblich

6.2. Medikamente

Phanodorm^R: Bayer AG Leverkusen

Zusammensetzung: Cyclobarbital; 5-Cyclohexenyl-5-äthylbarbitursäure als Calciumsalz

Strukturformel:



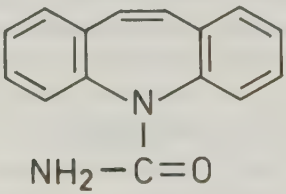
Wirkung: Barbiturat mit schnellem Wirkungseintritt und mittlerer Wirkungsdauer. Dadurch besteht erhöhte Gefahr von Kumulation, Enzyminduktion und cerebellärer Ataxie. Durch Erhöhung der Reizschwelle der Neuronen, durch Stabilisierung der Zellmembranen und durch Verlängerung der Erholungszeit nach Reizung tritt eine Herabsetzung der Erregbarkeit des Zentralnervensystems ein.

Indikationen: Einschlaf- und Durchschlafstörungen

Tegretal^{R}: Ciba-Geigy GmbH Wehr/Baden

Zusammensetzung: Carbamazepin (INN);
5 H-Dibenzo(b,f)azepin-5-carboxamid (Formel)

Strukturformel:



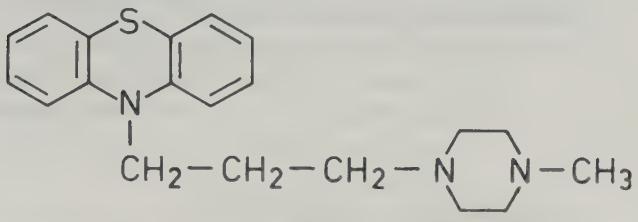
Wirkung: Carbamazepin weist einen antikonvulsiven und psychotropen Effekt auf. Der antikonvulsive Effekt erfaßt vor allem psychomotorische Anfallsformen, Fokalepilepsien und das Grand mal, während sich der psychotrope Effekt in einer Aufhellung der epileptischen Wesensänderung bemerkbar macht.

Indikationen: Psychomotorische Anfälle, Fokalepilepsien und das Grand mal. Ferner zur Behandlung der genuinen Trigeminusneuralgie. Beim neurohormonalen Diabetes insipidus bewirkt Carbamezepin eine rasche Rekompensation des Wasserhaushaltes.

Taxilan^{R}: Chemische Fabrik Promonta GmbH Hamburg

Zusammensetzung: Perazin; N-Methyl-piperazinyl-N'-propylphenothiazin (Formel) als Dimalonat

Strukturformel:



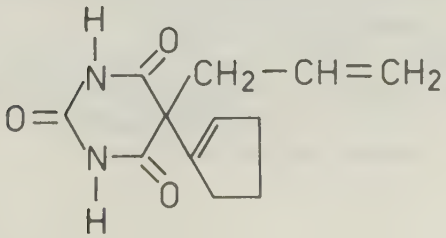
Wirkung: Ausgleich von pathologischen Stimmungslagen, ohne daß die geistigen Fähigkeiten des Patienten beeinträchtigt werden. An die Stelle gehobener, ängstlicher oder depressiver Verstimmungen tritt emotionelle Indifferenz.

Indikationen: Klinische und ambulante Behandlung von endogenen und sympomatischen Psychosen mit paranoid-halluzinatorischen Syndromen, manischen Syndromen, depressiven Syndromen, Spaltungserlebnissen, Verwirrtheitszustände.
Ambulante Dauerbehandlung chronischer endogener Psychosen und Defektzustände.
Unterstützung der Psychotherapie.

Cyclopal^{R}: Siegfried GmbH chem.-pharmazeut. Fabrik Säckingen/Baden

Zusammensetzung: Cyclopal (INN); 5-Cyclopentenyl-5-allylbarbitursäure

Strukturformel:



6.3. Klinische Daten der Patienten

6.3.1. Chronische Alkoholiker (siehe Tab. 7)

1. U.C. w; 34 J; 62,5 kg; 152 cm
   Diagnose: cerebralorganisches Anfallsleiden; Äthanolbedingter Leberparenchymschaden und Pankreatitis; Eisenmangel-Anämie; latenter Diabetes mellitus; Morbus Scheuermann
   Medikamente: Lanitop; BVK
   Labor: Transaminasen nach anfänglicher Erhöhung im Normbereich; ansonsten ohne pathologischen Befund

2. J.M. m; 31 J; 57 kg; 180 cm
   Diagnose: Grand mal bei chronischem Alkoholismus; Alkoholtoxische Polyneuropathie und Fettleber
   Medikamente: 5 Tage Hepagrisevit forte 1 Tabl. 2 Tage Novalgin-Tropfen 20 St.
   Labor: GOT 32 mI.E; GPT 24 mI.E; Gamma-GT 257 mI.E; Fe 156 µg%

3. A.H. m; 34 J; 84,5 kg; 173 cm
   Diagnose: Alkoholisch bedingtes Delirium tremens
   Medikamente: 1 Tag 2 Tabl. Distraneurin
   Labor: GEW und Bilirubin obere Norm; Transaminasen im Normbereich

4. H.F. m; 40 J; 82 kg
   Diagnose: chronischer Alkoholismus vom vorwiegend Gamma-Typ nach Jellinek; neurotische Entwicklung
   Medikamente: keine
   Labor: Gamma-GT 487 mI.E; Bilirubin 3,8 mg%; SGOT 114 mI.E; SGPT 136 mI.E; Neutralfett 472 mg%

5. D.W. m; 43 J; 55 kg; 167 cm
   Diagnose: Alkoholisch bedingtes Delirium tremens und Krampfanfall bei chronischem Alkohol-Abusus; Psychoorganisches Syndrom mit Aphasien
   Medikamente: 8 Tage Distraneurin; kurzfristig Binotal, Vitamin B und C, Bisolvon und Fortecortin
   Labor: Gamma-GT 210 mI.E; LDH 340 mI.E

6. W.S. m; 45 J; 72 kg
   Diagnose: Alkoholisches Prädelir
   Medikamente: 7 Tage durchschnittlich 5 Tabl. Distraneurin/die
   Labor: GOT 32 mI.E; GPT 21 mI.E; Gamma-GT 352 mI.E

7. M.K. m; 53 J; 53 kg; 158 cm
   Diagnose: Delirium tremens
   Medikamente: 7 Tage durchschnittlich 4 Tabl. Distraneurin/die; Vitamin B-Komplex und Vitamin C
   Labor: GOT 109 mI.E; GPT 34 mI.E; Gamma-GT 184 mI.E

6.3.2. Epileptische oder neurologische Patienten (siehe Tab. 8)

1. J.B. w; 17 J; 53 kg; 163 cm
   Diagnose: Fokale epileptische Anfälle
   Medikamente: keine
   Labor: Werte im Normbereich

2. C.V. w; 22 J; 56 kg
   Diagnose: genuine Grand-mal-Epilepsie
   Medikamente: Ovanon
   Labor: Grenzbefunde ohne pathologische Wertigkeit

3. S.A. w; 21 J; 50 kg; 160 cm
   Diagnose: Psychomotorische Anfälle
   Medikamente: keine weiteren Medikamente wie Tegretal
   Labor: unauffällige Werte

4. I.H. w; 25 J; 57 kg; 170 cm
   Diagnose: Psychomotorische Anfälle mit Geruchsaura
   Medikamente: Eugynon 28; seit 11 Tagen Tacitin; Tegretal
   Labor: Keine pathologischen Werte

5. S.W. w; 37 J; 60 kg; 168 cm
   Diagnose: Atypische Gesichtsneuralgie; Kontrastmittel- und Penicillinallergie
   Medikamente: keine weiteren Medikamente wie Tegretal
   Labor: Werte im Normbereich

6. B.W. m; 17 J; 61/65 kg; 180 cm
   Diagnose: Cerebralorganisches Anfallsleiden vom Grand-mal-Typ
   Medikamente: Kurzfristig Novalgin, ansonsten Tegretal
   Labor: T_3 mittelgradig vermindert; ansonsten keine pathologischen Werte

7. W.M. m; 18 J; 52 kg; 182 cm
   Diagnose: Frühkindlicher Hirnschaden mit verzögerter Reifung; cerebralorganisches Anfallsleiden
   Medikamente: Vor Leerwertbestimmung 4 Tage 20 Tr. Novalgin, sowie 18 Tage 3 x 20 Tr. DHE; später nur Tegretal
   Labor: keine pathologischen Werte

8. K.P. m; 25 J; 70 kg; 174 cm
   Diagnose: Epileptische Anfälle
   Medikamente: keine weiteren Medikamente wie Tegretal
   Labor: Transaminasen im oberen Normbereich

9. S.M. m; 28 J; 92 kg; 183 cm
   Diagnose: Trauma nach cerebralorganischem Anfallsleiden vom Grand-mal-Typ; fragliche Cyclothymie
   Medikamente: 3 Tage 1 Supp. Novalgin; ansonsten Tegretal
   Labor: keine pathologischen Werte

10. B.G. m; 40 J; 93 kg; 183 cm
    Diagnose: Epileptische Anfälle vom Grand-mal-Typ; Hyperlipidämie
    Medikamente: 2 Tage 20 mg Tacitin; ansonsten Tegretal
    Labor: Mittelgradig erhöhte BSG; Triglyceride 218 mg/dl; im Liquor zeigen einige Zellen monocytoide meningeale Umbauvorgänge

11. H.E. m; 44 J; 82/81 kg; 178 cm
    Diagnose: Cerebralorganisches Anfallsleiden; cerebrale Durchblutungsstörungen; Diabetes insipidus
    Medikamente: kurzfristig Valoron und Helfergin; Tegretal
    Labor: Triglyceride 410 mg%; Harnsäure 9 mg%

12. T.H. m; 45 J; 75/77 kg; 170 cm
    Diagnose: Posttraumatische Epilepsie mit seltenen cerebralorganischen Anfällen
    Medikamente: keine außer Tegretal
    Labor: keine pathologischen Werte

13. S.K. m; 54 J; 73 kg; 176 cm
    Diagnose: Heftigster Druckschmerz im Bereich des Punctum nervosum rechts
    Medikamente: keine außer Tegretal
    Labor: Cholesterin 291 mg/dl; Triglyceride 426 mg/dl; Gamma-Globuline 9,3 %

6.3.3. Patienten unter einer Taxilan-Behandlung (siehe Tab. 9)

1. S.M. w; 18 J; 52 kg; 150 cm
   Diagnose: Psychotische Episode bei hysterischer Persönlichkeitsentwicklung; Akne vulgaris
   Medikamente: Leponex 1 Monat lang, danach Haloperidol mit Akineton 45 Tage lang, danach Umsetzung auf Taxilan bis maximal 500 mg; Multibionta
   Labor: keine pathologischen Befunde

2. L.V. w; 47 J; 62 kg; 159 cm
   Diagnose: paranoide Form einer Schizophrenie
   Medikamente: 4 Tage Leponex, nach Haloperidol 2 Tage lang, anschließend Lyogen forte 20 Tage; danach Umsetzung auf Taxilan bis 300 mg mit DHE und Akineton
   Labor: keine pathologischen Befunde

3. L.R. m; 23 J; 68,5 kg; 178 cm
   Diagnose: Hebephrene Schizophrenie
   Medikamente: vor 3 Monaten Eryfer 1,5 Monate lang, 3 Tage Leponex, danach 42 Tage Haloperidol mit Akineton, dann Umsetzung auf Taxilan bis maximal 500 mg mit DHE
   Labor: keine pathologischen Befunde

4. V.A. m; 25 J; 68/70 kg; 175 cm
   Diagnose: koenästhetische Leibgefühle bei Erkrankung aus dem schizophrenen Formenkreis
   Medikamente: 3 Monate Melleril und Leponex mit DHE; danach Umstellung auf Taxilan bis maximal 400 mg mit DHE
   Labor: keine pathologischen Befunde

5. S.N. m; 33 J; 80 kg; 176 cm
   Diagnose: paranoides Syndrom, sexuelle Perversion
   Medikamente: 3 Wochen Melleril bis 3 x 50; danach Taxilan bis 300 mg
   Labor: Gamma-GT 57 mI.E

6.3.4. Patienten, die mit Induktoren behandelt wurden (siehe Tab. 10)

1. R.J. m; 20 J; 76 kg; 177 cm
   Diagnose: Anfallsleiden vom Typ der Aufwach-Epilepsie
   Medikamente: nach Leerwertmessung einschleichend Mylepsinum bis 750 mg
   Labor: keine pathologischen Werte

2. B.H. m; 37 J; 75 kg; 176 cm
   Diagnose: Adversiv-Anfälle
   Medikamente: Seit 2,5 Monaten 125 mg Phenobarbital bis 17 Tage vor der Untersuchung; Valium 10 mg 12 Tage lang bis zur Untersuchung
   Labor: keine pathologischen Werte

3. W.A. m; 39 J; 58 kg; 166 cm
   Diagnose: Organisches Psychosyndrom nach Contusio cerebri; gewohnheitsmäßiger Alkoholmißbrauch; Verdacht auf reaktive Lungen-Tbc.
   Medikamente: 40 Tage lang Rifampicin 450 mg und INH Vitamin B und C
   Labor: keine pathologischen Werte

7. LITERATURVERZEICHNIS

ANDREASEN, P.B., VESELL, E.S.: Comparison of plasma levels of antipyrine, tolbutamide, and warfarin after oral and intravenous administration.
Clin. Pharmacol. Ther. 16, 1059-1065 (1974)

ALEXANDERSON, B., EVANS, D.A. and SJÖQVIST, F.: Steadystate plasma levels of Nortriptyline in twins: Influence of genetic factors and drug therapy.
Brit. Med. J. IV, 764-768 (1969)

ARNOLD, W., GRÜTZMACHER, H.F.: Die Identifizierung von Barbiturat-Metaboliten mittels Massenspektrometrie und Infrarot-Spektrum.
Arch. Toxikol. 25, 200-215 (1969)

AXELROD, J.K.: Biochemical factors in the activation and inactivation of drugs.
Arch. exp. Path. Pharm. 238, 24 (1960)

BOCK, K.W.: Oxidation of barbiturates and the glucuronidation of 1-naphtol in perfused rat liver and in microsomes.
Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 283, 319-330 (1974)

BONSE, G. und METZLER, M.: Biotransformationen organischer Fremdsubstanzen.
Thieme Verlag, Stuttgart, 1978

BREIMER, D.D.: Pharmacokinetics of Butobarbital after Single and Multiple Oral Doses in Man.
Europ. J. clin. Pharmacol. 10, 263-271 (1976)

BREIMER, D.D.: Clinical pharmacokinetics of hypnotics.
Clin. Pharmacokin. 2, 93-109 (1977)

BREIMER, D.D. and de BOER, A.G.: Pharmacokinetics and relative bioavailability of heptabarbital and heptabarbital sodium after oral administration.
Europ. J. clin. Pharmacol. 9, 169-178 (1975)

BREIMER, D.D.,WINTEN, M.A.C.M.: Pharmacokinetics and relative bioavailability of cyclobarbital calcium in man after oral administration.
Europ. J. clin. Pharmacol. 9, 443-450 (1976)

BREYER, U.: Metabolism of the phenothiazine drug perazine by liver and lung microsomes from various species.
Biochem. Pharm. 20, 3341-3351 (1971)

BREYER, U.: Perazine, chlorpromazine and imipramine as inducers of microsomal drug metabolism.
Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 272, 277-288 (1972)

BREYER, U.: Rapid and accurate determination of the level of carbamazepine in serum by ultraviolet reflectance photometry on thin-layer chromatograms.
J. Chromatog. 108, 370-374 (1975)

BREYER, U., VILLUMSEN, D.: Thin-layer chromatographic determination of barbiturates and phenytoin in serum and blood.
J. Chromatog. 115, 493-500 (1975)

BREYER, U., JUNGINGER, W. and VILLUMSEN, D.: Phenobarbital-induced prolongation of half-life and alternative of distributation of a phenothiazine drug metabolite in the rat.
Biochem. Pharm. 25, 2623-2629 (1976a)

BREYER, U., PETRUCH, F., GAERTNER, H.J. und PFLUG, B.: Dünnschichtchromatographische Bestimmung von Plasmaspiegeln tricyclischer Psychopharmaka.
Arzneim.-Forsch. (Drug Res.) 26, 1553 (1976b)

BREYER, U., VILLUMSEN, K.: Measurement of plasma levels of tricyclic psychoactive drugs and their metabolites by UV reflectance photometry of thin layer chromatograms.
Europ. J. clin. Pharmacol. 9, 457-465 (1976)

BREYER, U., JAHNS, I., IRMSCHER, G., RASSNER, H., REHMER, S.: Kinetics of ^{35}S-perazine in the bile fistula rat.
Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 300, 47-56 (1977)

BRIEN, J.F., INABA, T. and KALOW, W.: Comparative drug elimination in man-Diphenylhydantoin and Amobarbital.
Europ. J. clin. Pharmacol. 9, 79-83 (1975)

BRODIE, B.B., GILETTE, J.R. and LADUE, B.N.: Encymatic metabolism of drugs and other foreign compounds.
Ann. Rev. Biochem. 27, 437 (1958)

Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V., Frankfurt a.M. (Hrsg.)
Rote Liste 1975

BUSH, M.T., WELLER, W.L.: Metabolic fate of hexobarbital (HB).
Drug Metab. Rev. 1, 249-290 (1972)

CHRISTENSEN, L.K., HANSEN, J.M., KRISTENSEN, M.: Sulphaphenazole-induced hypoglycaemic attacks in tolbutamide-treated diabetics.
Lancet II, 1298-1301 (1963)

CHUNG, H., BROWN, D.R.: Mechanism of the effect of acute ethanol on hexobarbital metabolism. Biochem. Pharmacol. 25, 1613-1616 (1976)

CINTI, D.L., GRUNDIN, R., ORRENIUS, S.: The effect of ethanol on drug oxidations in vitro and the significance of ethanol-cytochrome P-450 interaction. Biochem. J. 134, 367-375 (1973)

CONNEY, A.H., DAVISON, C., GASTEL, R. and BURNS, J.J.: Adaptive increases in drug-metabolizing enzymes induced by phenobarbital and other drugs. J. Pharmacol. exp. Ther. 130, 1 (1960)

COOPER, J.R., BRODIE, B.B.: The enzymatic metabolism of Hexobarbital (Evipal). J. Pharmacol. exp. Ther. 114, 409 (1955)

COTTER, L.M., EADIE, M.J., HOOPER, W.D., LANDER, C.M., SMITH, G.A. and J.H. TYRER: The Pharmakokinetics of Carbamazepine. Europ. J. clin. Pharmacol. 12, 451-456 (1977)

CROOKS, J., O'MALLEY, K., STEVENSON, I.H.: Pharmacokinetics in the elderly. Clin. Pharmacokin. 1, 280-296 (1976)

EHRNEBO, M.: Pharmacokinetics and distribution properties of pentobarbital in humans following oral and intravenous administration. J. pharm. Sci. 63, 1114-1118 (1974)

EICHELBAUM, M., EKBOM, K., BERTILSSON, L., RINGBERGER, V.A. and RANE, A.: Plasma kinetics of carbamazepine and its epoxide metabolite in man after single and multiple doses. Europ. J. clin. Pharmacol. 8, 337-341 (1975)

ESTABROOK, R.W., HILDEBRAND, A., REMMER H., SCHENKMAN, J.B., ROSENTHAL, O. and COOPER, D.: The role of cytochrome-P-450 in microsomal mixed function oxydation reactions. Biochemie des Sauerstoffs, ed. by HESS, B.U. und STAUDINGER, H.J., 1 142-177 1968

ESTABROOK, R.W., FRANKLIN, M.R., COHEN, B., SHIGAMATSU, A. and HILDEBRAND, A.G.: Influence of hepatic microsomal mixed function rections on cellular metabolic control. Metabolism 20, 187-191 (1972)

FOUTS, J.R.: Interaction of drugs and hepatic microsomes. Fed. Proc. 21, 1107-1111 (1962)

FRANZMAYR, C.: Der Einfluß von Phenobarbital auf die Clearance von Inulin und Para-aminohippursäure sowie von Sulfinpyrazon auf die Clearance von Sulfadimethoxin. Dissertation, Med. Fak. Eberhard-Karls-Universität Tübingen (1976)

FRETWURST, F., HALBERKANN, J., REICHE, F.: Phanodorm und seine Wiederausscheidung mit dem Harn. Münch. med. Wschr. 79, 1429-1432 (1932)

GELBOIN, H.V. and SOKOLOFF, L.: Effects of 3-methyl-cholanthrene and phenobarbital on amino acid in corporation into protein. Science 134, 611 (1961)

GIBALDI, M., BOYES, R.N., FELDMAN, S.: Influence of first-pass effect on availability of drugs on oral administration. J. pharm. Sci. 60, 1338-1340 (1971)

GILBERT, J.N.T., NATUNEN, T., POWELL, J.W. and SAUNDERS, L.: A kinetic study of human urinary excretion results for butobarbitone and its metabolites.
J. Pharm. Pharmac. 26, 16P-23P (1974)

GREIM, H.: Synthesesteigerung und Abbauhemmung bei der Vermehrung der mikrosomalen Cytochrome P-450 und b_5 durch Phenobarbital.
Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 266, 261-275 (1970)

GUNDERT-REMY, U., MARQUARDT, R., ANDRITSCH, F., WEBER, E.: Veränderungen der Halbwertszeit von Antipyrin und Tolbutamid bei chronischen Alkoholikern im Verlauf der Entziehungstherapie.
Inn. Med. 2, 67-72 (1975)

HAACKE, H., JOHNSEN, K., KOLENDA, K.-D.: Interaction of pentobarbital, diphenylhydantoin and digitoxin with ethanol in isolated perfused guinea-pig liver.
Arzneim.-Forsch. 26, 835-839 (1976)

HANSEN, J.M., KRISTENSEN, M., SKOVSTED, L., CHRISTENSEN, L.K.: Dicoumarol-induced diphenylhydantoin intoxication.
Lancet II, 265-266 (1966)

HANSEN, A.B. und LARSEN, S.S.: Analysis of hexobarbital by in sites quantitative thin-layer chromatography.
Dansk Tidsskr Farm. 46, 105 (1972)

HATTINGBERG von, H.M.: Mathemat. Verfahren zur Auswertung von pharmakokinetischen Untersuchungen.
Arzneim.-Forsch. (Drug Res.) 23, 1646-1649 (1973)

HATTINGBERG von, H.M.: Pharmakokinetik - Fragen der Terminologie und Problematik.
Arzneim.-Forsch. (Drug Res.) 25, 1126-1133 (1975)

HEPNER, G.W., VESELL, E.S., LIPTON, A., HARVEY, H.A., WILKINSON, G.R., SCHENKER, S.: Disposition of aminopyrine, antipyrine, diazepam, and indocyanine green in patients with liver disease or on anticonvulsant drug therapy: Diazepam breath test and correlations in drug elimination.
J. Lab. clin. Med. 90, 440-456 (1977)

HEZEL, U.: Direkte quantitative Photometrie an Dünnschicht-Chromatogrammen.
Angewandte Chemie 85, 334-342 (1973)

HVIDBERG, E.F., DAM, M.: Clinical pharmacokinetics of anticonvulsants.
Clin. Pharmacokin. 1, 161-188 (1976)

IBER, F.L.: Drug metabolism in heavy consumers of ethyl alcohol.
Clin. Pharmacol. Ther. 22, 735-742 (1977)

INABA, T., TANG, B.K., ENDRENYI, L., KALOW, W.: Amobarbital - probe of hepatic drug oxidation in man.
Clin. Pharmacol. Ther. 20, 439-444 (1976)

INABA, T., KALOW, W. and ENDRENYI, L.: Genetic study of amobarbital elumination based on its kinetics in twins.
Clinical Pharmacology and Therapeutics Vol. 20, 701-714 (1976)

IRVINE, R.E., GROVE, J., TOSELAND, P.A., TROUNCE, J.R.: The effect of age on the hydroxylation of amylobarbitone sodium in man.
Brit. J. clin. Pharmacol. 1, 41-43 (1974)

JANKE, W., SCHMATZER, E.: Experimental-psychologische Untersuchungen zur Wirkung einer Prothipendyl-Cyclobarbital-Calcium-Kombination im Vergleich zu Cyclobarbital-Calcium und Placebo.
Arzneim.-Forsch. 12, 1031-1036 (1962)

JOHNSTON, G.F.: Drug levels in Plasma simultaneous determination of Phenobarbital and Diphenylhydantoin.
J. Pharmaceut. Sciences, 64, 806-809 (1975)

JORK, H.: Direkte spektralphotometrische Auswertung von Dünnschicht-Chromatogrammen im UV-Bereich.
Z. Anal. Chem. 221, 17-33 (1966)

JORK, H.: Beeinflussung der Remissionsmessung an Dünnschicht-Chromatogrammen durch arbeitstechnische Faktoren. II. Mitt.
J. Chromatog. 48, 372 (1970)

JUNGINGER, W.: Einfluß von Phenobarbital und Äthanol auf die Kinetik von Perazin und seinen Metaboliten in Geweben der Ratte.
Dissertation, Med. Fak. der Eberhard-Karls-Universität Tübingen (1974)

KADAR, D., INABA, T., ENDRENYI, L., JOHNSON, G.E., KALOW, W.: Comparative drug elimination capacity in man - glutethimide, amobarbital, antipyrine, and sulfinpyrazone.
Clin. Pharmacol. Ther. 14, 552-560 (1973)

KATO, R., VASSANELLI, P. and CHIESARA, E.:
Increased activity of microsomal strychnine metabolizing enzymes induced by phenobarbital and other drugs.
Bioch. Pharm. II, 913 (1963)

KLAUS, R.: Einige kritische Betrachtungen zur photometrischen Auswertung von Dünnschichtplatten.
Pharm. Ztg. 112, 480 (1967)

KLINGENBERG, M.: Pigments of rat liver microsomes.
Arch. Biochem. Biophys. 75, 376-386 (1958)

KLOTZ, U., AVANT, G.R., HOYUMPA, A., SCHENKER, S., WILKINSON, G.R.: The effects of age and liver disease on the disposition and elimination of diazepam in adult man.
J. clin. Invest. 55, 347-359 (1975)

KRAUSE, W.: Steigerung der Aktivität oxydierender Enzyme in den Lebermikrosomen durch Arzneimittel.
Dissertation, Freie Universität Berlin (1962)

KYNAST, G.: Zur direkten quantitativen Auswertung von Dünnschicht-Chromatogrammen.
Chromatographia 3, 425 (1970)

LESLIE, C.A., GOTTESFELD, Z., ELLIOTT, A.C.:
Effect of ethanol on entry of some substances into the brain of rats.
Can. J. Physiol. Pharmacol. 49, 833-840 (1971)

LIEBER, C.S.: Liver adaption and injury in alcoholism.
New Engl. J. Med. 288, 356 (1973)

LIEBER, C.S.: Interference of ethanol in hepatic cellular metabolism.
Ann. N.J. Aced. Sci. 252, 24 (1975)

LIEBER, C.S., TESCHKE, R., HASUMURA, Y., DeCARLI, L.M.: Differences in hepatic and metabolic changes after acute and chronic alcohol consumption.
Fed. Proc. 34, 2060-2074 (1975)

MACHATA, G.: Über die gaschromatographische Blutalkoholbestimmung.
2. Mitteilung. Blutalkohol 7, 345-348 (1970)

MANNERING, G.J. in A. Burger: Selected Pharmacological Testing Methods.
Marcel Dekker, New York, 1968

MAYNERT, E.W.: The alcoholic metabolites of pentobarbital and amobarbital in man.
J. Pharmacol. exp. Ther. 150, 118-121 (1965)

MÜNCH, F.L.: Enzymkinetische Untersuchungen zur mikrosomalen Barbiturat-Hydroxylierung und ihrer Hemmbarkeit durch Äthanol.
Thesis, Universität Tübingen 1978

NETTER, K.J.: Grundlagen des Arzneimittelstoffwechsels.
Arzneim.-Forsch. (Drug Res.) 22, 285-292 (1972)

NETTER, K.J.: Ursachen von Arzneimittel-Wechselwirkungen.
Der Internist 15, 20-26 (1974)

ORRENIUS, S., ERICSSON, E. and ERNSTER, L.: Phenobarbital induced synthesis of the microsomal drug metabolizing enzyme system and its relationship to the proliferation of endoplasmic membranes.
J. cell Biol. 25, 625 (1965)

PACHECKA, J., SALMONA, M., CANTONI, L. and MUSSINI, E.: Activity of liver microsomal mono-oxygenases on some epoxide-forming tricyclic drugs. I. Kinetics in vitro. Xenobiotica 6, 593-598 (1976)

PETRUCH, F., SCHÜPPEL, R.V.A.: Einfluß antikonvulsiver Behandlung auf den Arzneimittelabbau beim Menschen. Induktion des hydroxylierenden Enzymsystems der Leber durch Diphenylhydantoin und Carbamazepin. Bibl. psychiat. 151, 76-80 (1975)

PETRUCH, F., SCHÜPPEL, R., BREYER, U.: Änderung des Arzneimittelabbaus in der Leber unter der Behandlung mit Perazin. Arzneim.-Forsch. (Drug Res.) 26, 1154-1155 (1976)

PIRTTIAHO, H.I., SOTANIEMI, E.A., AHLQVIST, J., PITKÄNEN, U., PELKONEN, R.O.: Liver size and indices of drug metabolism in alcoholics. Europ. J. clin. Pharmacol. 13, 61-67 (1978)

PREUSS, F.R. und GUTZLER, H.: Untersuchungen zur Biotransformation der 5-Vinyl - 5- (1-methylbutyl)-barbitursäure und der 5-Vinyl - 5- (1-äthyl-propyl)-barbitursäure. Arzneim.-Forsch. (Drug Res.) 26, 2080-2084 (1976)

PYNNÖNEN, S.: The pharmacokinetics of Carbamazepine in plasma and Saliva of man. Acta Pharmac. u. Tox. 41, 465-471 (1977)

REICHERT, R.: Der Einfluß geringer Dosen von Phenobarbital, Tolbutamid, Methenolon und Prednisolon auf die Vermehrung des endoplasmatischen Retikulums in der Leber. Dissertation, Med. Fak. der Universität Tübingen (1966)

REID, W.C.: Untersuchungen über den Abbau von Novaminsulfon in vivo bei Lebererkrankungen und bei Induktion der arzneimittelabbauenden Leberenzyme, sowie seine Beziehung zu Aktivitäten dieser Enzyme.
Dissertation, Med. Fak. der Universität Tübingen (1977)

REIDENBERG, M.M.: Obesity and fasting - effects on drug metabolism and drug action in man.
Clin. Pharmacol. Ther. 22, 729-734 (1977)

REMMER, H.: Die Beschleunigung des Evipanabbaus unter der Wirkung von Barbituraten.
Naturwissenschaften, 45, 189 (1958)

REMMER, H.: Die Beschleunigung von endoplasmatischen Oxydationen in den Lebermikrosomen unter dem Einfluß von Barbituraten.
Arch. Exp. Path. Pharm. 236, 7 (1959)

REMMER, H.: Der beschleunigte Abbau von Pharmaka in den Lebermikrosomen unter Einfluß von Luminal.
Arch. Exp. Path. Pharmakol. 253, 279 (1959)

REMMER, H.: The induction of hydroxylating enzymes by drugs. Biochemical aspects of antimetabolites and of Drug Hydroxylation.
Ed. by. D. SHUGAR. FEBS Symposium Vol. 16, 125-141, Academic Press, New York (1969)

REMMER, H.: Induction of drug metabolizing enzyme system in the liver.
Europ. J. clin. Pharmacol. 5, 116-136 (1972)

REMMER, H.: Der Einfluß des Stoffwechsels von Arzneimitteln auf ihre Wirkungsstärke und Wirkungsdauer.
Arzneim.-Forsch. (Drug Res.) 23, 1150-1154 (1973)

REMMER, H. und ALSLEBEN, B.: Die Aktivierung der Entgiftung in den Lebermikrosomen während der Gewöhnung.
Klin. Woschr. 36, 232 (1958)

REMMER, H. und MERKER, H.J.: Enzyminduktion und Vermehrung von endoplasmatischem Retikulum in der Leberzelle während der Behandlung mit Phenobarbital.
Klin. Woschr. 6, 276 (1963)

REMMER, H. and MERKER, H.J.: Effects of drug on the formation of smooth endoplasmic reticulum and drug-metabolizing enzymes.
Ann. N.Y. Acad. Sci. 123, 79 (1965)

RIEDMANN, M.: Gas Chromatographic analysis of drugs and drug metabolites in biological samples.
Xenobiotica. 3, 411-434 (1973)

ROGERS, L.A., ALCANTARA, G.A. and FOUTS, J.R.: p-Aminosalicylic acid induced prolongation of hexobarbital sleeping time.
J. Pharmacol. Exp. Ther. 142, 247 - 7 (1963)

ROGERS, L.A., MORRIS, H.P., FOUTS, J.R.: The effect of phenobarbital on drug metabolic enzyme activity, ultrastructure and growth of a "minimal deviation" hepatoma.
J. Pharmacol. Exp. Ther. 157, 227 - 44 (1967)

RUBIN, E., HUTTERER, F., LIEBER, C.S.: Ethanol increases hepatic smooth endoplasmatic reticulum and drug metabolizing enzymes.
Science 159, 1469-1470 (1968)

RUBIN, E., GANG, H., MISRA, P.S., LIEBER, C.S.: Inhibition of drug metabolism by acute alcohol intoxication. A hepatic microsomal metabolism.
Amer. J. Med. 49, 801-806 (1970)

RUBIN, E., LIEBER, C.S., ALVARES, A.P., LEVIN, W., KUNTZMAN, R.: Ethanol binding to hepatic microsomes. Its increase by ethanol consumption.
Biochem. Pharmacol. 20, 229-231 (1971)

SACHS, L.: Statistische Auswertungsmethoden.
Berlin, Heidelberg: Springer 1968

SAKALIS, G., CURRY, S.H., MOULD, G.P. and LADER, M.H.: Physiologic and clinical effects of chlorpromazine and their relationship to plasma level.
Clin. Pharm. Ther. 13, 931-946 (1972)

SCHÜPPEL, R.: Einfluß akuter Äthanoleinwirkung auf die N-Demethylierung zweier Arzneimittel bei der Ratte.
Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 257, 60-61 (1967)

SCHÜPPEL, R.: Untersuchungen zur Spezifität äthanolbedingter Arzneistoffwechselstörungen.
Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 260, 197-198 (1968)

SCHÜPPEL, R.: Hemmung der Hydroxylierung von Arzneimitteln in vivo unter Äthanolbelastung.
Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 265, 156-169 (1969a)

SCHÜPPEL , R.: Konjugationsreaktionen im Arzneistoffwechsel der Ratte unter akuter Äthanolbelastung.
Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 265 233-243 (1969b)

SCHÜPPEL, R.V.A.: Drug metabolism as influenced by ethanol. Pharmacokinetic aspects of drug-ethanol interaction.
Excerpta Medica, Int. Congr. Ser. 254, 52-62 (1972)

SCHÜPPEL, R., BREYER, U., STRELLER, J. und SOEHRING K.: Weitere Untersuchungen zum Arzneistoffwechsel der Ratte unter Äthanol-belastung.
Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. exp. Path. 257, 329-330 (1967)

SCHÜPPEL, R., PETRUCH, F.: Mechanism of barbiturate-ethanol interaction.
Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 270, R129 (1971)

SCHWERD, W. in E. Graf und F.R. Preuß (Hrsg): Gadamers Lehrbuch der chemischen Toxikologie und Anleitung zur Ausmittelung der Gifte.
Band I
Vandenhoeck und Ruprecht, Göttingen,
S. 288 - 328, 1969

SCOLLO-LAVIZZARI, E.: Biochemische Aspekte und allgemeine Prinzipien der antikonvulsiven Therapie.
Praxis 39, 1207-1212 (1972)

SEIDEL, G.: Verteilung von Pentobarbital, Barbital und Thiopental unter Äthanol.
Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmacol. 257, 221-229 (1967)

SMITH, S.E., RAWLINS, M.D.: Prediction of drug oxidation rates in man: Lack of correlation with serum gamma-glutamyl transpeptidase and urinary exretion of D-glucaric acid and 6ß-hydroxy cortisol.
Europ. J. clin. Pharmacol. 7, 71-75 (1974)

SOTANIEMI, E.A., AHLQVIST, J., PELKONEN, R.O., PIRTTIAHO, H. and LUOMA, P.V.: Histological changes in the liver and indices of drug metabolism in alcoholics.
Europ. J. clin. Pharmacol. 11, 295-303 (1977)

SPRIBILLE, T.: Die Kinetik von Desipramin in Geweben der Ratte und ihre Beeinflussung durch Phenobarbital.
Dissertation, Med. Fak. der Universität Tübingen (1976)

STAHL, E. (Hrsg.): Dünnschichtchromatographie
Berlin-Heidelberg-New York, Springer-Verlag, 1967

TAUSCH, W.: Quantitative Auswertung von Dünnschicht-Chromatogrammen durch direkte Photometrie.
Messtechnik, 80, 38-44 (1971)

THOMAS, B.H., COLDWELL, B.B., SOLOMOURAJ, G., ZEITZ, W., TRENHOLM, H.L.: Effect of ethanol on the fate of pentobarbital in the rat.
Biochem. Pharmacol. 21, 2605-2614 (1972)

ULLRICH, V.: Role of cytochrome-P450 in activation of drugs.
Arzneim.-Forsch. (Drug Res.) 27-2, 1821 (1977)

VESELL, E.S., PAGE, J.G.: Genetic control of dicumarol levels in man.
J. clin. Invest. 47, 2657-2663 (1968)

WIDMARK, E.M.P.: Die theoretischen Grundlagen und die praktische Verwendbarkeit der gerichtlich-medizinischen Alkohol-Bestimmung.
Fortschritte der Naturwissenschaftl. Forschung Heft 11, Berlin, Wien (1932)

ZILLY, W., BREIMER, D.D., RICHTER, E.: Pharmacokinetic interactions with rifampicin. Clin. Pharmacokin. 2, 61-70 (1977)

LEBENSLAUF

Am 04. 10. 1948 wurde ich, Heinrich Johannes Jerg, als Sohn des Johannes Jerg und der Ehefrau Pia Jerg, geb. Hinderhofer, in Rißtissen geboren. Von 1955 bis 1959 besuchte ich die Volksschule in Rot, anschließend bis 1965 das Progymnasium in Laupheim, wechselte dann an das Schubart-Gymnasium in Ulm, wo ich am 19. 06. 1967 die Reifeprüfung ablegte.

Nach 18-monatigem Wehrdienst studierte ich ab dem Sommersemester 1969 an der Eberhard-Karls-Universität Tübingen Biologie und Chemie und ab Sommersemester 1971 Medizin. Im Jahre 1972 legte ich die Naturwissenschaftliche Vorprüfung und 1973 die Ärztliche Vorprüfung ab.

Am 10. 09. 1975 beendete ich mit der Wissenschaftlichen Prüfung für das Lehramt an Gymnasien das Biologiestudium und am 07. 07. 1977 legte ich das Medizinische Staatsexamen ab.

Vom 15. 07. 1977 bis 14. 10. 1977 und vom 01. 02. 1978 bis 31. 03. 1978 arbeitete ich als Medizinal-Assistent am Institut für Toxikologie der Universität Tübingen und ab April 1978 am Kreiskrankenhaus Ehingen/Do. auf der Chirurgischen Abteilung.

Schubert-Gymnasium